

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 25

De l'Influence de l'Eau de Vittel (Source Hépar) sur la Localisation et l'Élimination du Bismuth

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le juillet 1935

PAR

Jeanne-Eugénie BAZALY

JURY { MM. SOMMELET, *Président.*
PICON, *Agrégé.*
FLEURY, *Agrégé.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 25

De l'Influence de l'Eau de Vittel (Source Hépar)
sur la Localisation et l'Élimination
du Bismuth

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le juillet 1935

PAR

Jeanne-Eugénie BAZALY

JURY { MM. SOMMELET, *Président.*
PICON, *Agrégé.*
FLEURY, *Agrégé.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, O. ✱, ① I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ① I.
P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ① I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. ✱, ① I.	Botanique générale.
PERROT, O. ✱, ① I.	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, O. ✱, ① I.	Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ① I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, O. ✱, ① I.	Chimie analytique.
GORIS, O. ✱, ① I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. ✱, ① I.	Physique.
DAMIENS, ✱, ① I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, ① I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ① I.	Chimie organique.
LUTZ, ✱, ① I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ① I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ① I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ① I.

Professeurs honoraires :

MM. BÉHAL, G. O. ✱, ① I, et DELEPINE, O. ✱, ① I, membres de l'Institut, et GUERBET, ✱, ① I.

CHARGÉS DE COURS

MM. MARC HONNORAT, ✱, ① I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, ① I.	Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, ① I.	Hydrologie et Hygiène.
PICON, ① I.	Chimie minérale et Minéralogie.
BACH, ① I.	Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, ✱, ① I.	MM. MASCRÉ, ① I.	MM. BEDEL, ① I.
PICON, ① I.	FLEURY, ① I.	RÉGNIER, ① I.
	BACH, ① I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ① I., agrégé, chargé des T. P. de 1 ^{re} année	Chimie générale.
FLEURY, ① I. et RÉGNIER, ① I. : <i>agrévés</i> , chargés des Travaux de	Chimie analytique.
SOUÈGES, ① I.	Micrographie.
LEROUX, ① I.	Physique.
DEVAL, ✱, ① I.	Microbiologie.
DELABY, ✱, ① I., PICON, ① I. et MASCRÉ, ① I. : <i>agrévés</i> , chargés des Travaux généraux de 4 ^e année,	

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, ① I.



A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR A. DESGREZ

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

Hommage de ma respectueuse reconnaissance.

A M. LE PROFESSEUR SOMMELET

*Que nous remercions de l'honneur
qu'il a bien voulu nous faire, en accep-
tant de présider la soutenance de notre
thèse.*

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PICON

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FLEURY

Hommage respectueux.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**De l'Influence de l'Eau de Vittel (Source Hépar)
sur la Localisation et l'Élimination du Bismuth**

Introduction.

Les eaux minérales ont des propriétés thérapeutiques connues depuis la plus haute antiquité ; les Grecs et surtout les Romains avaient établi des thermes importants dans un grand nombre de stations, dont certaines sont encore très fréquentées ; c'est ainsi que la renommée de Vittel remonte à plus de deux mille ans, époque où Vitellius et ses légions auraient séjourné dans la ville et apprécié l'action efficace de ses sources.

Ces eaux minérales ont donné lieu à de nombreux travaux, tant dans le domaine de la médecine générale que dans celui de la chimie proprement dite. On a toujours essayé d'établir un parallélisme entre leurs constituants et leur action thérapeutique, et certaines semblent, en effet, devoir leurs propriétés curatives à la prédominance d'un corps chimique bien défini. C'est ainsi qu'il est bien reconnu que les eaux sulfureuses doivent leur efficacité dans le traitement des dermatoses à leur teneur en soufre ; de même, c'est la présence d'une forte proportion de bicarbonate de soude dans l'eau de Vichy qui lui donne ses propriétés antiacides et la fait utiliser dans les cas d'affections

gastriques et hépatiques. Enfin, parmi les eaux moins fortement minéralisées, l'eau de Vittel Grande Source contient du calcium doué de propriétés diurétiques auxquelles s'ajoute une action légèrement laxative dans le cas de l'eau de Vittel Hépar, action due, semble-t-il, à la présence du magnésium qui agit sur la fibre lisse intestinale.

Malgré toutes les données de l'analyse il a été impossible, jusqu'à aujourd'hui, de reconstituer une eau minérale active, aussi nous arrivons aux conclusions suivantes énoncées par M. Dastugue [1]: « L'analyse chimique ne peut expliquer à elle seule le mode d'action des eaux minérales. Il n'est pas toujours possible de rattacher l'action, qui nous est révélée par la clinique, d'une eau minérale à l'existence de tel ou tel état particulier mis en évidence par l'analyse physico-chimique.

« En réalité, nous sommes obligés de faire entrer en ligne de compte tous les composants et même ceux qui sont à l'état de traces, car aucun d'eux n'est négligeable. Il convient alors de considérer non plus l'action de tel ou tel sel artificiellement isolé, mais la résultante des actions combinées de tous les composants. »

Certains auteurs ont étudié la question au point de vue médical. Pour les eaux diurétiques et en particulier les eaux de Vittel (Grande Source et Source Hépar), qui nous intéresseront surtout par la suite, nous citerons les travaux de MM. Desgrez, Rathery et Wolff [2, 3] effectués au Laboratoire de Chimie de la

Faculté de Médecine de Paris. Ils ont étudié l'action de ces eaux sur le métabolisme chez des malades, en effectuant un très grand nombre de dosages, aussi bien dans le sang que dans les urines, avant, pendant et après la cure.

Ils sont arrivés aux conclusions suivantes :

1° Augmentation du volume des émissions pendant la cure ;

2° Diminution de la densité des urines ;

3° Augmentation de la diurèse solide (ensemble des éléments solides organiques et minéraux des urines, parmi lesquels les plus importants sont l'urée et les chlorures). L'augmentation de l'extrait déchloruré est un symptôme de réaction plus fidèle que l'augmentation de l'extrait total ;

4° Baisse de la molécule élaborée moyenne : cet indice représente le poids moléculaire moyen de l'ensemble des corps dissous dans les urines, à l'exception des chlorures. Il baisse lorsque l'élaboration des matières organiques est plus complète et qu'elle aboutit à la production et à l'élimination de molécules plus petites et plus nombreuses ;

5° Influence sur le métabolisme azoté :

a) Azote total : varie de façon irrégulière.

b) Les éliminations uréiques semblent légèrement augmentées.

c) Le rapport azoturique Nu/Nl augmente au cours de la cure.

d) L'élimination des purines et particulièrement de l'acide urique est augmentée.

6° Augmentation des sels minéraux dans l'urine, accroissement du taux des chlorures, du sodium et des carbonates.

Toujours au point de vue médical, MM. Arnozan et Lamarque expriment ainsi l'action d'une eau minérale en général: « La diffusion de l'eau dans tout l'organisme atteint tous les éléments anatomiques, agissant sur les sécrétions, sur la pression sanguine, sur les échanges nutritifs. En même temps que la diurèse, il se produit une augmentation de l'urée, du chlorure de sodium, des acides phosphorique et sulfurique et augmentation des excrétions azotées.

« L'effet général de la cure de boisson est une excitation des cellules organiques, provoquant l'exagération des échanges nutritifs. »

Les eaux sulfatées calciques arrivent à déplacer l'acide urique tissulaire, cet acide urique passe dans le torrent circulatoire, puis l'eau agirait sur le rein et favoriserait l'élimination de cette substance. M. Violle [4] a noté en effet, au cours des cures de diurèse, une hyperuricémie apparaissant vers le cinquième jour, puis l'uricémie diminue et redevient normale avant la fin de la cure. Les éliminations uriques urinaires sont élevées pendant le temps de la cure.

Les eaux minérales qui ont une action efficace sur l'élimination des déchets de l'organisme, en particulier sur l'élimination de l'acide urique accumulé dans les tissus, en ce qui concerne les eaux diurétiques, peuvent favoriser l'élimination de corps étrangers à l'organisme introduits dans un but thérapeutique. M. Ch. Desgrez [5] a noté une augmentation de l'élimination du cuivre sous l'influence de l'eau de Vichy ; les eaux sulfureuses favorisent l'élimination du mer-

cure ; d'autre part, MM. Violle et Giberton [6] ont mis en évidence le pouvoir anagotoxique de l'eau de Vittel Hépar vis-à-vis de poisons métalliques comme le cuivre, de poisons alcaloïdiques comme la spartéine, de poisons protéïniques comme la toxine diphtériques.

Nous nous sommes demandé si l'élimination du bismuth, métal de plus en plus utilisé en thérapeutique, ne serait pas favorisée par une cure d'eau minérale.

Cette question nous a paru intéressante à étudier ; en effet le bismuth, utilisé dans le traitement de la syphilis, s'élimine incomplètement de l'organisme. Alors que les injections apportent chaque jour de nouvelles quantités de métal, l'élimination n'augmente que modérément ; après plusieurs traitements, il y a accumulation et le métal, non toxique à dose normale, peut produire des troubles graves si l'on augmente la dose. Il y aurait donc intérêt à l'éliminer le plus vite possible, l'effet thérapeutique étant atteint.

Certaines eaux minérales ont été administrées simultanément avec un médicament bismuthique par les médecins traitants des stations d'eaux sulfurées, mais ces traitements avaient surtout pour but d'augmenter l'action du bismuth par le soufre, contenu dans l'eau utilisée, qui permet de renforcer, de prolonger l'action du bismuth et de mieux le faire tolérer.

Depuis que Sazerac et Levaditi ont fait connaître les propriétés antisiphilitiques du bismuth, de nombreux

travaux ont été effectués sur l'absorption, la localisation et l'élimination du bismuth. Il est maintenant bien établi qu'on retrouve du bismuth dans tous les liquides organiques, mais l'élimination se fait surtout par l'urine. Le bismuth se fixe dans tous les organes, mais particulièrement dans le foie et le rein, ce dernier organe en retenant une quantité d'autant plus grande que la fonction rénale est plus altérée.

Nous avons pensé qu'une eau de lavage agissant sur tous les organes, mais électivement sur les cellules rénales et hépatiques, contribuerait à l'élimination du bismuth résiduel.

Nous nous sommes donc posé la question suivante : à savoir si l'élimination du bismuth, introduit à dose thérapeutique, n'était pas favorisée par une cure d'eau de Vittel.

*
* * *

Avant de donner les résultats de ce travail, effectué à la Faculté de Médecine de Paris, dans le Laboratoire de Chimie de M. le Professeur Desgrez, nous considérons comme le plus agréable devoir de remercier ce Maître bienveillant des conseils et des encouragements qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

Nous remercions aussi M. le Professeur agrégé R. Wolff, M. le D^r M. Rangier, Chef de Laboratoire, M. le D^r C. Lefèvre, des savants conseils qu'ils ont bien voulu nous donner dans le cours de notre travail.

Les eaux de Vittel.

Généralités.

Les eaux de Vittel sont des eaux sulfatées calciques et magnésiennes froides du groupe vosgien. Situées dans la plaine de Lorraine, elles émergent de l'étage dolomitique qui est l'assise supérieure du muschelkalk ou partie moyenne du trias.

« Cette zone est formée de grès dolomitiques et de marnes bigarrées, contenant des bancs de gypse. Dans ces assises gypseuses ou dolomitiques riches en sulfates et en carbonates, s'épurent et se minéralisent les eaux naturelles venues de plus ou moins loin.

« La décomposition des roches calcaires leur fournit une certaine proportion de CO^2 (Monsseaux). »

Deux sources principales :

Grande Source,
Source Hépar.

La Source Hépar, anciennement source salée, est plus fortement minéralisée que la Grande Source.

COMPOSITION CHIMIQUE.

Grande Source.

(Chiffres en milligrammes par litre.)

Silice en SiO	10
Alcalinité en cm ³ d'acide sulfurique N/10	31,7
Alcalinité en CaO	185,3
Azote nitrique en Az	0
Chlore des chlorures en Cl	6
Acide sulfurique en SO ³	338,4
Chaux en Ca	224,2
Magnésium en Mg	34,9
Résistivité électrique en ohms centim.	385 ohms

Température au griffon : 11°5.

Source Hépar.

(Composition en milligrammes par litre.)

Alcalinité en cm ³ d'acide sulfurique N/10 .	65,7
Alcalinité en CaO	197
Acide nitrique en Az.....	0
Chlore des chlorures en Cl	10
Acide sulfurique en SO ³	1.429
Chaux en Ca	608
Magnésium en Mg	76,8
Résistivité électrique en ohms centim....	415 ohms

Température au griffon : 12°5.

(Analyses faites au Laboratoire d'Hygiène hydrologique et climatologique de l'Institut d'Hydrologie et de Climatologie du Collège de Grance, janvier et février 1931).

Etant donné le rôle qu'on a fait jouer aux ions dans l'action pharmacodynamique des eaux minérales, nous donnons ci-dessous la composition en ions de la Grande Source et de la Source Hépar.

	Cations (en mgr. par litre)										Anions (en mgr. par litre)							
	K	Na	Li	Ca	Mg	Fe	Az	Cu	Al	Fl	SO ⁴	PO ⁴	Cl	NO ³	Si O ³	CO ³ H	Si O ²	CO ²
Vittel Hépar. Temp. 11°.6 pH. 7,4.	5,6	19	Traces	546,1	166,8	0,2	0	0	Traces	Traces	1658,7	Traces	9,4	0	26,8	196,6	1,9	
Vittel Grande Source... Temp. 11°. pH. 7,2.	5,5	6,1	0,03	292,6	53,6	1,3	0	0	Traces	Traces	616,7	Traces	3,82	0	24,3	179,3	2,2	65,6
Résidu par litre 1,196.																		

Tableau pris dans *La Source Hépar de Vittel. Etude biologique et clinique*, éditée par la Société Générale des Eaux Minérales de Vittel.

La dose pour un adulte est de 1200 à 1800 gr. par verre ou fractions de verre à intervalles de 15 à 20 minutes, surtout le matin à jeun. La diurèse se produit souvent beaucoup mieux avec des doses faibles; on débute en général par 2 à 300 gr. et on augmente jusqu'à 1 litre.

L'eau de Vittel est rapidement absorbée par les voies digestives, elle circule rapidement dans les éléments cellulaires et elle est rapidement éliminée par les reins.

Cette eau nous a semblé convenir d'autant mieux à nos expériences qu'elle agit sur les facteurs rénaux et extra-rénaux de la diurèse. Nous lisons en effet dans « Le Livret du curiste » de M. Violle : « Au point de vue de son action essentiellement rénale, cette cure hydrominérale diurétique est une cure de suractivation fonctionnelle des reins. Au point de vue de son

action essentiellement extra-rénale, cette cure hydro-minérale diurétique est une cure de rééquilibre humoral. »

L'eau de Vittel Hépar est la plus fortement minéralisée des eaux froides du groupe vosgien et semble donc plus particulièrement convenir aux syphilitiques qui sont des déminéralisés. Ayant essayé de nous rapprocher le plus possible, dans nos expériences, des conditions dans lesquelles pouvaient être traités les malades, nous avons choisi la Source Hépar comme eau diurétique.

En plus de son action diurétique, l'eau de la Source Hépar possède une action légèrement laxative et une action nette sur la cellule hépatique.

Nous aurons donc à noter au cours de nos expériences plus particulièrement l'influence de la cure de Vittel Hépar sur les éliminations urinaires et fécales et sur la localisation dans le rein et le foie.

* * *

But et plan de ce travail.

Le bismuth étant utilisé en thérapeutique dans les cures d'entretien, le but fondamental de ce travail sera l'étude expérimentale de l'influence d'une eau de lavage, en l'occurrence l'eau de Vittel, source Hépar, sur la localisation et l'élimination du bismuth après une série de piqûres faites sur des animaux convenablement choisis.

Dans un premier chapitre, nous passerons en revue les différentes formes thérapeutiques du bismuth utilisées comme antisyphilitiques et nous ferons choix d'une substance à employer dans nos recherches.

Dans un deuxième chapitre, nous ferons un résumé des diverses méthodes employées pour le dosage du bismuth et nous exposerons les méthodes que nous avons suivies.

Dans un troisième chapitre, nous passerons en revue les diverses notions acquises sur l'élimination et la localisation du bismuth en général et nous étudierons l'élimination et la localisation du bismuth après une série de piqûres du médicament choisi, faites à un chien.

Dans un quatrième chapitre, nous étudierons :

1° L'influence de l'eau de Vittel sur la rétention du bismuth dans l'organisme ;

2° Les variations de l'élimination et de la localisation du bismuth sous l'action de l'eau de Vittel.

CHAPITRE I

Principales formes thérapeutiques du bismuth à usage antisypilitique.

Depuis les travaux de Sazerac et Levaditi relatifs à l'action du bismuth sur la syphilis et les trypanosomiasés [7], les préparations à base de ce métal ont été de plus en plus employées, concurremment avec les médicaments arsenicaux et mercuriels.

Les médicaments arsenicaux organiques sont toxiques et ont surtout une action efficace dans le traitement d'attaque de la maladie.

Le mercure s'absorbe facilement et peut être utilisé pour les cures d'entretien, mais il est aussi très toxique.

Le bismuth présente sur ces deux sortes de composés l'avantage d'une toxicité bien plus faible, qui compense les inconvénients que pourrait présenter son usage.

Les médicaments antisypilitiques à base de bismuth sont utilisés en suspensions huileuses ou aqueuses et en solutions huileuses ou aqueuses.

Nous allons les passer sommairement en revue,

adoptant pour cela la classification donnée par M. Zunz dans *Eléments de Pharmacodynamie*.

1° BISMUTH MÉTALLOÏDIQUE.

- 1) Tel quel : sous forme de poudre très divisée, mise en suspension aqueuse ou huileuse à 10 % ; on injecte de 90 à 200 mgr. de bismuth en une fois.
- 2) A l'état colloïdal : en suspension dans l'huile.
- 3) A l'état d'amalgamé : à 75 % de bismuth et 25 % de mercure ; la dose est de 1 cm³ par semaine d'une suspension huileuse, renfermant 100 mgr. de bismuth et 50 mgr. de mercure par centimètre cube.

2° COMPOSÉS MINÉRAUX.

- 1) Hydroxyde de bismuth $\text{Bi} \begin{smallmatrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{OH} \end{smallmatrix}$, insoluble dans l'eau renfermant 86,30 % de Bi, utilisé sous forme de suspension huileuse à 10 %.
Dose : 100 à 200 mgr. en une fois.
Peut provoquer des abcès par formation de savons bismuthiques insolubles.
- 2) Carbonate basique de bismuth : succédané du précédent, ne donnerait pas d'abcès.
- 3) Oxychlorure de bismuth : $\text{Bi} \begin{smallmatrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{Cl} \end{smallmatrix}$, sel à 80 % de Bi, insoluble dans l'eau ; on l'emploie en suspension dans l'eau camphrée isotonique ou dans l'huile camphrée.

3° COMPOSÉS ORGANIQUES.

- 1) Tartrobismuthate neutre potassico-sodique : titre 48 % de Bi ; insoluble dans l'eau pure, soluble dans l'eau légèrement alcalinisée. On l'emploie en suspension dans l'huile à la dose de 200 à 250 mgr. tous les deux jours.
- 2) Tartrobismuthate sodique : titre 35 % de Bi, utilisé en suspension huileuse à 10 % ; 1 cm³ en une fois.
- 3) Tartrotrioxybismuthate sodique : renferme 71 % de Bi ; on l'emploie en suspension huileuse.
- 4) Oléate de bismuth : insoluble dans l'eau ; on injecte 2 à 4 cm³ d'une suspension à 25 % dans l'huile, tous les 3 ou 4 jours.
- 5) Citrate de bismuth : insoluble dans l'eau et dans l'alcool, soluble dans l'ammoniaque et dans les citrates alcalins ; on l'a prescrit à la dose de 1 cm³ d'une solution faiblement ammoniacale renfermant 50 mgr. de Bi. Il est très rapidement absorbé, ce serait le plus toxique.
- 6) Cacodylate de bismuth : soluble dans l'eau, on en injecte 30 à 60 mgr. en une fois, seul ou associé au cacodylate de sodium en solution aqueuse. Pour assurer la neutralité de la solution injectable, il faut ajouter de la soude et un sucre, pour empêcher la précipitation d'une certaine quantité d'oxyde hydraté. Peut être aussi associé au cacodylate de mercure, qui renforcerait son action, à raison de 0 gr. 01 de mercure pour

0 gr. 05 de bismuth. C'est un composé très labile, cette labilité semble correspondre à une action thérapeutique voisine de celle des sels insolubles.

- 7) Camphocarbonate neutre de bismuth : insoluble dans l'eau, soluble dans l'huile. Titre 26 % de Bi ; on injecte en une fois 2 cm³ de solution huileuse, très stable, renfermant 50 mgr. de Bi par cm³.
- 8) Naphténate de bismuth : Insoluble dans l'eau, soluble dans l'huile. On injecte en une fois 2 cm³ de solution huileuse renfermant 50 mgr. de Bi par cm³.

Cette solution a été abandonnée, car elle est très sensible à l'action de l'eau et même de l'humidité de l'air.

- 9) Méthyl hydrocinnamate basique de bismuth : Soluble dans l'huile, succédané du camphocarbonate.
- 10) α Carboxéthyl β méthyl nonanoate basique de bismuth ou Bivatol. Soluble dans l'huile, la solution est limpide, à réaction neutre, elle renferme 35 mgr. de Bi par cm³.

4° COMPOSÉS IODOBISMUTHIQUES ORGANIQUES.

Iodobismuthate de quinine : Titre 24 % en Bi ; s'altère à la lumière. Il associe l'action de l'iode à celle du bismuth. On injecte en une fois 2 à

3 cm³ d'une suspension huileuse renfermant 100 mgr. d'iodobismuthate de quinine par cm³.

5° ARSÉNIATES BISMUTHIQUES.

- 1) Stovarsolate bismuthique : Teneur 40 % en Bi et 14,50 % en As. Insoluble dans l'eau, utilisé en suspension huileuse à 10 % à la dose de 200 mgr. tous les 4 jours.
- 2) Isopropylène diarsinate bismuthique : Facilement résorbé, bien toléré, non douloureux. On en injecte 200 mgr. tous les 4 jours.

Si nous considérons le mode d'administration des médicaments bismuthiques : solutions ou suspensions aqueuses ou huileuses, nous noterons les conclusions suivantes, énoncées par M. Picon [8] :

« Les différentes solutions aqueuses permettent d'obtenir des médicaments extrêmement actifs et dont l'emploi à doses progressives et surveillées, d'une part au point de vue de la tolérance, d'autre part au point de vue activité par la réaction de Wassermann, correspond à un véritable traitement d'attaque de la syphilis.

« Le bismuth est plus actif en solution qu'en suspension. Sa répartition dans l'organisme s'effectue mieux. Dans le cas d'intolérance des solutions aqueuses, pour les cures d'entretien, les solutions huileuses présentent sur les suspensions des avantages indéniables dans l'action thérapeutique et l'emploi. »

Pour effectuer nos expériences, nous avons pris comme composé bismuthique le Bivatol ou α carboxéthyl β méthyl nonanoate basique de bismuth. Il présente les mêmes avantages que le camphocarbonate de bismuth : rapidité d'action des sels solubles dans l'eau, sans présenter les dangers d'accumulation des sels insolubles. L'injection est indolore. Il passe moins vite dans les urines que les sels en solution aqueuse, ce qui nous permettra de suivre les variations de l'élimination au cours d'un temps relativement long.

CHAPITRE II

Exposé des diverses méthodes de dosage du bismuth.

Avant d'étudier en détail les méthodes qui nous ont servi dans nos recherches, nous allons passer en revue les diverses méthodes déjà utilisées pour doser des quantités de bismuth, voisines ou inférieures à 1 mgr., dans les liquides organiques.

Ces méthodes se rattachent à trois groupes :

Méthodes électrolytiques ;

Méthodes radiochimiques ;

Méthodes colorimétriques.

I. — *Méthodes électrolytiques.*

1. MÉTHODE DE VALLÉE ET DUJARDIN [9].

Les matières organiques sont détruites préalablement soit par incinération, soit par la méthode de Frésenius et Babo, soit par le mélange sulfonitrique.

La solution électrolysable doit être fortement acide. Pour faire l'électrolyse, les auteurs utilisent un courant de 110 volts et un réducteur de potentiel de Lévy ;

l'électrolyse doit être prolongée jusqu'à poids constant du dépôt. Il importe de s'assurer par un essai colorimétrique à l'ammoniaque que le bismuth déposé n'a pas entraîné des traces de cuivre. Sensibilité de la méthode : 1/20 de mgr. La durée de l'expérience va de 24 à 72 heures.

2. MÉTHODE DE MM. FABRE ET PICON [10].

(Applicable aux doses de bismuth inférieures à un milligramme).

La minéralisation des organes est obtenue par la méthode sulfonitrique de G. Meillère.

« La solution sulfurique, diluée de 4 à 5 parties d'eau après refroidissement, est ensuite additionnée d'un gramme d'urée et portée à l'ébullition. Les composés nitreux sont ainsi décomposés et la solution sulfurique est alors soumise à un courant prolongé d'hydrogène sulfuré. La liqueur, saturée d'hydrogène sulfuré, est abandonnée au repos pendant 24 heures, le précipité est séparé par centrifugation, puis lavé à l'eau distillée.

Il doit être purifié avant d'être soumis à l'action des divers réactifs du bismuth. Pour cela, dans le tube même à centrifuger, il est additionné de quelques centimètres cubes d'acide azotique et l'on chauffe jusqu'à dégagement de vapeurs nitreuses.

On obtient ainsi, très rapidement, une liqueur parfaitement limpide et incolore contenant le bismuth à l'état d'azotate. On l'évapore ensuite au bain-marie et le résidu est prêt à être examiné, en vue de la recherche qualitative et quantitative de ce métal. »

Pour l'électrolyse, MM. Fabre et Picon ont utilisé la méthode d'électrolyse à cathode à goutte de mercure mise au point par Bayle et Amy.

Principe de la méthode : « La cathode à goutte de mercure empêche la polarisation des électrodes dans l'électrolyse. Celle-ci peut donc être effectuée en utilisant comme anode un bain de mercure et comme cathode une goutte de mercure, rigoureusement pur, s'échappant d'un tube capillaire qui débite 4 à 5 cm³ à la minute.

L'étude des variations de l'intensité du courant, en fonction de la différence de potentiel et de la concentration du sel en solution, permet un dosage précis de ce dernier (Les auteurs ont étudié les variations de l'intensité dans le cas d'oxyde de bismuth en solution dans l'acide sulfurique dilué au 1/105).

Ce dosage est basé sur les remarques suivantes :

1° L'intensité du courant est indépendante de la concentration en sel, tant que la différence de potentiel est inférieure à la différence de potentiel critique;

2° Au delà de ce seuil, l'intensité du courant est une fonction linéaire de la concentration, au moins tant que celle-ci reste faible.

Sensibilité : 1/100 de milligramme. Précision : 1 % environ.

Ces méthodes nécessitent l'emploi d'appareils spéciaux.

II. — *Méthodes radiochimiques.*

MÉTHODE DE CHRISTIANSEN [11].

Principe : On prépare le médicament à injecter en ajoutant à une solution d'un sel de bismuth une solution chlorhydrique d'un corps radioactif isotope du bismuth, le radium E, de pouvoir radioactif déterminé. Les deux corps étant isotopes sont inséparables.

Il suffira donc de déceler et mesurer la radioactivité pour retrouver et doser le bismuth inactif.

On incinère les organes et on effectue la recherche dans les cendres.

III. — *Méthodes colorimétriques.*

1. MÉTHODE DE MALENGRAN ET DELRUE

AU SULFURE DE BISMUTH.

Ces auteurs traitent par l'hydrogène sulfuré une solution acide gélatinée de bismuth (la gélatine maintient momentanément en suspension le sulfure de bismuth formé), et ils comparent la solution brune obtenue à une solution étalon d'un sel de bismuth traitée de la même façon.

Müller et Kurthy ajoutent à la solution bismuthique une solution colloïdale de gomme arabique.

Dans les deux cas, le précipité doit être exempt de cuivre.

La sensibilité de cette méthode n'est que de l'ordre du centigramme.

2. MÉTHODE AU CHLORURE STANNEUX DE LABAT ET PERY [12].

Principe : Le chlorure stanneux en présence de lessive de soude pure donne avec une solution de sel de bismuth, à l'état de nitrate ou de sulfate, un précipité de couleur brune. On compare la teinte brune obtenue à une série de tubes étalons préparés avec des quantités connues de bismuth.

Cette méthode donne de bons résultats pour des quantités de bismuth comprises entre 5 mgr. et 5 cgr. par litre. Limite de sensibilité : 0 mgr. 01.

3. MÉTHODE BASÉE SUR UNE RÉACTION MICROCHIMIQUE DE DENIGÈS [13].

Cette réaction consiste à mélanger, sur une lame porte-objet, une gouttelette d'acide chlorhydrique dilué avec une gouttelette de solution d'hexaméthylène-tétramine à 5 %, puis à déposer sur ce mélange une parcelle de composé bismuthique si celui-ci est solide, ou bien une gouttelette de la solution de ce composé.

On examine au microscope, à un grossissement de 450 diamètres. On voit des cristaux brillants, réfringents et incolores.

Labat et Pery ont utilisé cette réaction pour la recherche et le dosage du bismuth. Ils détruisent les viscères par la méthode nitro-sulfurique de Denigès. Dans le liquide de destruction, convenablement dilué, on précipite le bismuth par l'hydrogène sulfuré. On

recueille le précipité, on le lave et on le dissout dans l'eau acidulée par l'acide nitrique. Suivant la dose de bismuth contenue dans la solution, on évapore une ou plusieurs gouttes de cette solution sur une lame porte-objet et l'on évapore à siccité sans dépasser 100° ; sur le résidu, on fait la réaction microchimique de Denigès.

On peut identifier ainsi 2 millièmes de milligrammes de bismuth dans le produit d'évaporation obtenu sur la lame porte-objet.

4. MÉTHODES BASÉES SUR L'EMPLOI DU RÉACTIF DE LÉGER-AUBRY.

Ce sont les méthodes le plus couramment utilisées.

A. *Technique de M. Aubry pour la recherche* [14] :

Réactif : Sulfate de quinine	1 gr.
I K	2 gr.
Eau	q. s. p. 100 cm ³

100 cm³ d'urine sont évaporés à sec et calcinés à cendres blanches. On reprend par quelques cm³ d'eau bouillante, légèrement acidulée par l'acide nitrique. On filtre, on ajoute le réactif, il se forme un précipité rouge orangé caractéristique, plus ou moins abondant suivant la durée du traitement.

B. *Méthode de M. Laporte* [15]. — *Principe* : Elle repose sur la précipitation du bismuth à l'état d'iodobismuthate de quinine, suivie de la dissolution du précipité dans l'acétone.

L'intensité de coloration de cette solution varie du jaune clair au jaune orangé proportionnellement à sa teneur en bismuth. En opérant dans des conditions bien définies, on peut déterminer des quantités de bismuth de l'ordre de 1/10 de mgr., l'erreur ne dépassant pas 2 à 3 %.

Le bismuth à doser, amené à l'état d'oxyde, est dissous dans la quantité minima d'acide nitrique suffisante pour éviter la dissociation du sel formé car la présence d'un excès d'acide amènerait des perturbations dans le dosage colorimétrique.

Le réactif précipitant est le réactif de Léger-Aubry au sulfate de quinine conservé en 2 solutions, mêlées extemporanément, à parties égales :

Solution A	{	Sulfate de quinine....	2 gr.
		SO ⁴ H ²	XV gttes
		Eau distillée q. s. p.	100 cm ³
Solution B	{	I K.....	4 gr.
		Eau.....	q. s. p. 100 cm ³

On prend comme étalon une solution bismuthique préparée dans les mêmes conditions que la liqueur à doser et de titre aussi voisin que possible.

MM. Cuny et Poireau [16] ont précisé quelles étaient les meilleures conditions à réaliser pour obtenir des résultats quantitatifs par la méthode de Léger-Aubry ; ils ont modifié légèrement les réactifs utilisés ; d'autre part, ils ajoutent à la solution bismuthique une solution de gomme arabique. Ainsi, avec le réactif iodoquinique, il ne se forme pas de précipité, mais il se développe une coloration jaune orangé.

M. Passage [17] utilise la méthode de Laporte, mais : après élimination des chlorures de l'urine.

C. *Méthode de MM. Sazerac et Pouzergues* [18] : Sazerac et Pouzergues remplacent la quinine ou la cinchonine par l'ortho-oxyquinoléine, qui donne un iodure double cristallisé, en présence d'iodure de potassium et de bismuth. Le précipité obtenu est soluble dans l'acétone, ce qui permet le dosage colorimétrique dans les conditions réalisées par la méthode de Laporte ; pour les doses inférieures au dixième de milligramme, le précipité obtenu est dissous dans la cyclohexanone.

D. *Méthode de MM. Fabre et Picon* [10] : Ces auteurs ont étudié la sensibilité de la réaction de Léger-Aubry, modifiée par Laporte, dans le cas où l'on emploie la méthode spectrophotométrique :

« Nous avons tracé les courbes d'absorption de l'iodobismuthate de quinine en solution acétonique obtenu dans les conditions précisées par Laporte ; nos courbes à différentes dilutions sont parfaitement régulières.

« Il est possible pour une radiation déterminée d'étudier les variations de la densité optique avec la dilution. Pour la radiation ≈ 5.200 U. A., les différences d'ordonnées pour les concentrations envisagées sont particulièrement notables et c'est à cette radiation que nous nous sommes adressés pour tracer la courbe des variations de la densité optique avec la dilution.

« En se rapportant à cette courbe, lorsqu'on examine au spectrophotomètre une solution de sel de bismuth de titre inconnu, on peut avoir un dosage très exact du métal. »

5. MÉTHODE A L'IODURE DE POTASSIUM.

Méthode décrite par Sulzaberger, mise au point au Laboratoire de Chimie de la Faculté de Médecine par MM. Ch. Desgrez, Wolff et Mlle Glaume [19].

Principe : En versant une solution d'iodure de potassium dans une solution acide de bismuth, il se forme une coloration jaune due à l'iodobismuthate de potassium qui est stable et varie proportionnellement à sa teneur en bismuth.

Cette méthode ayant été mise au point au Laboratoire de Chimie dans lequel nous avons fait nos recherches, il nous a été facile de l'avoir rapidement en main ; c'est pourquoi nous l'avons choisie de préférence à toute autre. Aussi allons-nous décrire en détail les diverses phases du dosage, d'abord dans le corps d'un cobaye entier, puis dans les organes du chien et enfin dans les urines et les fèces du chien.

A. — Cobaye entier.

1^o Préparation de la matière sèche. — Le cobaye est découpé en petits morceaux, sans qu'il y ait lieu de séparer préalablement la peau, au moyen de ciseaux forts et à l'aide d'un costotome qui permet de rompre les os du crâne et de la colonne vertébrale. Cette opé-

ration est effectuée dans deux capsules de porcelaine à fond rond, dans lesquelles s'effectuera la combustion. Les opérations devant se faire sans aucune perte de matière, on lavera, avec de l'alcool et de l'éther, les instruments qui ont servi au découpage. En opérant ainsi et en évitant tout transvasement de la matière organique, il devient possible d'éviter toute perte de substance.

Les capsules sont mises à l'étuve à 100°-120° pendant environ 2 à 3 jours. Elle sont alors mises séparément au moufle qu'on chauffe avec une flamme suffisamment petite pour que la température n'atteigne pas le rouge sombre. Il se forme, au fond de la capsule, une matière grasse goudronneuse, qui distille ensuite et il reste, après 10-12 heures, un charbon bien sec, exempt de toute matière grasse.

Ce charbon sera très finement pulvérisé dans un mortier en verre, puis transvasé dans une capsule, à fond rond, qui est chauffée ensuite légèrement avec une petite flamme. La masse charbonneuse devient incandescente et brûle peu à peu ; il suffit de l'explorer à l'aide d'une spatule pour s'en rendre compte. Il convient de donner la flamme minima suffisante pour amener ce résultat. On évite ainsi l'agglomération de fines particules de charbon, ce qui nuirait à l'opération. On prolonge le chauffage jusqu'à ce que la masse soit devenue grise et ne soit plus incandescente. Cette opération dure environ 48 heures.

2° *Dissolution des cendres.* — On reprend les cendres

par environ 30 cm³ d'acide chlorhydrique concentré qui les dissout facilement à l'exception de quelques grains de charbon ; on concentre cette solution au bain-marie jusqu'à siccité et on reprend par 30 cm³ d'eau. Les liquides sont filtrés dans un grand Erlenmeyer de 500 à 750 cm³. Le filtre qui contient le résidu charbonneux, les capsules ayant servi à l'incinération et dont les parois sont encore tapissées d'un enduit charbonneux, sont alors portés au four à moufle pendant quelques heures à une température voisine du rouge sombre, jusqu'à ce que tout le charbon ait disparu.

Les résidus sont repris, comme précédemment, par l'acide chlorhydrique concentré et filtré. Tout se dissout, sauf quelques cendres provenant du filtre calciné et un peu de silice.

3° Précipitation du bismuth par l'hydrogène sulfuré.

— Il est de notion classique que le bismuth n'est précipité quantitativement par SH², qu'en milieu légèrement acide. Or, dans une solution concentrée provenant d'un animal entier, le phosphate de chaux ne se maintient en solution qu'en milieu suffisamment acide. Dès que l'acidité est trop faible, il se dépose sous forme d'un précipité volumineux et gélatineux qu'il est ensuite difficile de redissoudre. Nous y sommes arrivés en ajustant la solution, avec de la soude, à un pH voisin de 1 à 2, en présence de violet de méthyle.

Ce colorant donne une teinte jaune avec un pH

inférieur à 0,1, puis une teinte verte allant jusqu'au bleu entre un pH de 0,1 à 1,2 ; enfin avec un pH supérieur à 1,2 une coloration violette. Avec un pH voisin de 3,2, c'est-à-dire dans une solution de teinte violette, il y a fréquemment, des phosphates qui précipitent. Aussi, nous avons adopté, une fois pour toutes, la précipitation du bismuth dans une solution de teinte verte. La solution est portée à l'ébullition et traversée par un courant d'hydrogène sulfuré pendant 12 heures, en ayant soin de la porter 2 à 3 fois à l'ébullition.

On sépare enfin le précipité, par centrifugation, dans des tubes coniques de Clark et on le lave deux fois avec de l'eau saturée de SH^2 . Les liquides surnageant et les eaux de lavage contenant souvent un peu de sulfure sont filtrées et le filtre est lavé. On dissout dans l'acide azotique à chaud le sulfure contenu dans le tube et le filtre et on évapore au bain-marie les solutions réunies, qui contiennent la totalité du bismuth.

4° *Dosage proprement dit.* — Le dosage proprement dit a été effectué au moyen d'une méthode colorimétrique décrite par Sultzaberger, méthode qui est basée sur la coloration jaune de l'iodobismuthate de potassium. Cette coloration s'obtient en versant, dans une solution acide de bismuth, une solution d'iodure de potassium. L'addition de bisulfite au mélange est faite en vue d'empêcher la formation d'iode libre pouvant fausser le dosage. Les auteurs [19] ont étudié la sensibi-

lité de cette méthode et l'ont simplifiée par l'emploi du colorimètre de Hellige.

La solution mère était obtenue par dissolution de 10 gr. de nitrate de bismuth dans 200 cm³ d'acide azotique concentré, puis amenée à 1000 cm³. La teneur en Bi, mesurée gravimétriquement, était de 4 mgr. 16 par cm³. C'est cette solution, diluée au 1/1000, qui a servi pour établir l'étalon coloré. Ce dernier fut obtenu en mélangeant 10 cm³ de la solution au 1/100 avec 0 cm³ 75 d'une solution d'iodure de potassium à 25% et 0 cm³ 5 d'une solution de bisulfite à 10%, le tout étant amené à 20 cm³.

Cette solution a été versée dans un prisme du colorimètre portant un bouchon à l'émeri, qui fut paraffiné. En mélangeant les solutions d'iodure et de bisulfite, on obtient une légère teinte jaune qui subsiste après addition de ClH ou de NO³H. Cependant, en employant des proportions de réactif ci-dessus indiquées, la coloration obtenue est très pâle et peut être entièrement négligée.

Si le prisme est ainsi bouché hermétiquement, l'étalon se conserve pendant de longs mois sans s'altérer.

En procédant à des mesures avec des solutions de bismuth de plus en plus diluées, entre les limites de 3 mgr. 792 et 0 mgr. 42, les auteurs ont établi une courbe de référence qui est linéaire et qui montre qu'il existe une stricte proportionnalité entre la concentration et l'intensité de la teinte. Il apparaît cependant que la région la plus sensible pour l'œil est située entre

les points correspondants à 3 mgr. 8 et 1 mgr. 6 de bismuth pour 20 cm³.

Comme d'autre part, un volume de liquide de 2 cm³ est amplement suffisant pour une lecture dans l'appareil de Hellige, on peut évaluer avec une égale précision des doses dix fois moindres, c'est-à-dire 0 mgr. 38 et 0 mgr. 16. Si la solution est trop concentrée, il suffit de la diluer avec le mélange ioduré et bisulfité pour la placer dans la région sensible.

Dans le cas d'une solution trop diluée, la réaction colorée étant déjà obtenue, il suffit d'évaporer la solution à siccité au bain-marie, de la reprendre par l'acide azotique et de refaire la réaction colorée en employant une solution convenable.

On constate en général qu'il apparaît dans la solution, en même temps que la coloration jaune, un léger précipité qui semble provenir de la présence d'une trace de cuivre dans les cendres du cobaye. Cependant ce précipité ne trouble en rien la précision du dosage si on a soin de le séparer par centrifugation.

B. — Application de la méthode au dosage dans les organes.

Les organes prélevés sont essorés sur du papier-filtre; on les dessèche à l'étuve, puis, la matière organique ayant été détruite comme précédemment, on applique exactement la même méthode de dosage que pour le cobaye entier.

C. — Dosage dans les fèces.

Les matières fécales sont mises à l'étuve à 100-110° pendant 24 heures. On les pulvérise ensuite au mortier de verre et la poudre obtenue, mise dans des capsules en porcelaine, est portée au four à moufle, puis chauffée avec une flamme suffisamment petite pour que la température du rouge sombre ne soit pas atteinte. Les matières noircissent d'abord, puis, après 12 heures environ, deviennent grisâtres.

Les matières fécales, contenant une grande quantité de sels minéraux, se détruisent facilement, aussi avons-nous légèrement simplifié la technique utilisée pour les cobayes ou les organes. Nous avons traité directement les cendres obtenues, après passage au four à moufle, par une solution chaude d'acide chlorhydrique très dilué que nous avons filtrée. Le filtre a été séché et calciné, puis reporté au moufle. Les cendres blanchissent; on les reprend à plusieurs reprises par de l'eau chaude acidulée jusqu'à dissolution complète. Le temps nécessaire à la destruction est ainsi notablement réduit.

Sur la solution chlorhydrique on opère le dosage comme précédemment.

D. — Dosage dans les urines.

On évapore la totalité de l'urine dans des capsules de 17 centimètres de diamètre; on met à l'étuve pendant 12 heures, puis on porte la capsule au moufle en

chauffant modérément pendant 12 heures. On traite ensuite les cendres grises obtenues comme les cendres des matières fécales. Après deux passages dans le four à moufle, tout est entièrement dissous et on fait le dosage sur la liqueur chlorhydrique.

Cette méthode de dosage donne de bons résultats, elle présente l'avantage d'une grande simplicité et n'exige aucun matériel spécial. Cependant, elle demande un temps relativement long tant pour la destruction des matières organiques que pour la précipitation du bismuth.

Réactifs utilisés :

1° Solution d'iodure de potassium à 25 % ;

2° Solution de bisulfite de sodium à 1 % ;

3° Solution de nitrate de bismuth $(\text{NO}^3)^3\text{Bi}$ à 10 % de sel cristallisé, en ayant ajouté 200 cm³ de NO^3H concentré pour la dissolution.

Le titrage de cette solution est fait par gravimétrie. Le bismuth est précipité à l'état de carbonate par du carbonate d'ammonium, le précipité obtenu lavé, séché et calciné, on pèse l'oxyde de bismuth Bi_2O_3 formé ;

4° Solution de violet de méthyle à 2 % dans l'alcool à 90°.

Dans la suite de nos expériences, il nous a paru intéressant de doser le bismuth éliminé par les urines tous les jours, de façon à pouvoir varier les traitements suivant la quantité éliminée ; aussi avons-nous été amenée à utiliser une méthode plus rapide. Nous

avons choisi la méthode colorimétrique de Girard et Fourneau, appliquée ensuite par Paget, Langeron et Devriendt.

6. MÉTHODE DE MM. GIRARD ET FOURNEAU [20].

Principe : L'iodure de bismuth donne avec les bases alcaloïdiques naturelles des complexes insolubles et richement colorés.

« Si au lieu de mettre en œuvre des alcaloïdes naturels qui doivent leur basicité à des atomes intranucléaires, on utilise des bases de synthèse possédant un atome d'azote aminé, convenablement substitué, l'insolubilité générale des complexes bismuthiques disparaît et fait place à une solubilité remarquablement élective dans certains dissolvants organiques. L'hydrate de tétracétylammonium donne un iodobismuthate de formule $(C^{16}H^{39})^4NIBiI^3$ qui, en solution benzénique, donne une coloration rouge intense. »

Les sels ferriques gênent la réaction, leur action est annulée par l'emploi d'une solution saturée de formiate de sodium additionnée d'acide formique et de sulfite de sodium en proportions déterminées.

Une minutieuse purification de tous les réactifs utilisés est nécessaire, car beaucoup de produits chimiques renferment du bismuth.

Techniques :

1° **Dosage du bismuth dans les urines** [21]. — On prend un volume V de liquide (en général, étant donné la

faible quantité de bismuth éliminé, nous en avons pris 50 cm³), on ajoute 2 cm³ d'acide azotique chimiquement pur, puis on évapore au bain-marie jusqu'à réduction au 1/10 du volume initial. On ajoute alors 1 cm³ d'une solution de nitrate de magnésium à 50 %. On évapore à siccité et on incinère de façon à obtenir des cendres bien blanches. On reprend les cendres par 5 cm³ d'acide chlorhydrique chimiquement pur au 1/5. On chauffe légèrement pour opérer la dissolution complète du résidu, puis on porte à l'ébullition quelques minutes dans une capsule haute. On évapore au bain-marie la solution chlorhydrique et on dissout le résidu dans 10 cm³ de solution formo-iodurée de Girard et Fournéau. On ajoute 1 cm³ de solution benzénique d'hydrate de tétracétylammonium, puis on agite très vivement pendant au moins une minute. Après quelques instants, on compare la coloration de la couche benzénique avec une série de tubes de même dimension, fraîchement préparés à l'aide d'une liqueur de bismuth renfermant par litre soit 10, soit 5, soit 1 mgr. de Bi suivant la richesse probable. La comparaison se fait très aisément. Le dosage peut s'effectuer en une heure.

Les évaporations et l'incinération doivent être réalisées dans des capsules de quartz.

2° Dosage du bismuth dans les organes et les matières fécales. — Un poids P de matière ou de tissus, réduit en petits fragments par hachage préalable, est traité dans une capsule de porcelaine par p cm³ de NO³H :

$D = 1,38$ rigoureusement pur. On chauffe modérément et on surveille le chauffage. Après un temps relativement court (5 à 6 minutes) une mousse abondante apparaît. On continue à chauffer jusqu'à ce que les matières ou les tissus traités soient totalement désagrégés. On retire alors du feu et on laisse refroidir la capsule. Un gâteau de graisse (coloration jaune vif à jaune verdâtre) surnage le liquide,

On décante ce dernier dans un entonnoir muni d'un petit tampon de coton de verre et on reçoit le produit qui s'écoule dans un verre à pied. Le liquide a une coloration variant du jaune rougeâtre au brun verdâtre. On verse, sur le résidu graisseux de la capsule, $p\text{ cm}^3$ d'eau bouillante. On agite jusqu'à fusion et division complète de la graisse dans le liquide. On laisse refroidir comme précédemment, puis on décante sur le coton de verre qui a déjà servi. On note exactement le volume de liquide recueilli.

On prélève un volume variable du filtrat azotique que l'on verse dans un creuset de quartz de 7 à 8 centimètres en hauteur. On ajoute au liquide un volume double de nitrate de magnésium à 50 % et on mélange le tout. On évapore par chauffage modéré, puis on calcine. L'addition de nitrate de magnésium accélère la destruction des matières organiques. Le résidu de l'incinération est repris par quelques centimètres cubes d'acide chlorhydrique au $1/5$, puis porté à une ébullition modérée dans le creuset de quartz. On laisse refroidir, on filtre et on évapore le filtrat au bain-marie bouillant.

On termine le dosage comme dans le cas précédent. Le calcul se déduit aisément, en rapportant le chiffre obtenu au volume total du filtrat correspondant à P grammes du produit traité.

Erreur maxima : 8 à 10 %, d'après les auteurs.

Au cours de l'application de cette méthode, nous avons été amenée à faire les remarques suivantes :

REMARQUE 1. — L'évaporation de la liqueur azotique résultant de la destruction des matières fécales et des organes est plus longue que celle de l'urine ; il se forme parfois, à la surface en contact avec l'air, une croûte qui empêche l'évaporation de la couche sous-jacente, d'où la nécessité d'agiter de temps en temps avec une petite baguette de verre.

REMARQUE 2. — La calcination doit être modérée au début car la masse se boursoufle par suite d'un abondant dégagement de vapeurs nitreuses.

REMARQUE 3. — La liqueur benzénique n'extrait pas tout le bismuth contenu dans la solution mais environ 95 %. Si on agite à nouveau la solution bismuthique avec 1 cm³ de liqueur benzénique, on obtient encore une coloration jaune plus pâle que la première.

Nous nous sommes servis du colorimètre de Dubosq pour faire la comparaison, 1 cm³ de liqueur benzénique n'étant pas suffisant pour faire une bonne lecture, nous avons fait trois extractions successives de bismuth avec 1 cm³ de solution benzénique et nous

avons opéré de même sur une solution de nitrate de bismuth renfermant une quantité de bismuth aussi proche que possible de la quantité à doser.

Réactifs utilisés.

Liqueur benzénique d'hydrate de tétracétylammonium :

10 gr. d'iodure de tétracétylammonium (prenant naissance par action d'un courant de gaz ammoniac sur de l'iodure de cétyl à une température supérieure à 200°) sont dissous dans 250 cm³ de benzène chaud et très pur. On agite la solution pendant quelque temps avec 10 à 20 cm³ de lessive de soude pure. On renouvelle ce traitement une deuxième fois, puis la liqueur benzénique ainsi débarrassée d'iode (l'épreuve au fil de cuir doit être négative) est décantée, étendue à 2 litres, puis additionnée de 10 gouttes d'acide acétique. Après un court traitement au noir animal très pur, elle est filtrée puis répartie en flacons bien propres que l'on garde de préférence à l'obscurité.

Lorsqu'elle ne renferme plus aucune trace d'iode, sa conservation est indéfinie.

REMARQUE. — La décoloration au noir animal est très délicate ; avec un charbon trop absorbant ou après un contact trop prolongé, l'iodure de tétracétylammonium est absorbé en grande partie et nous avons obtenu parfois une liqueur benzénique ne donnant plus du tout de réaction avec une solution de

bismuth ou donnant une très faible coloration jaune insuffisante pour un dosage colorimétrique.

Le traitement au noir animal doit être très court et bien surveillé.

Liqueur formo-iodurée. — Dans 800 cm³ d'eau distillée on dissout :

Formiate de sodium pur	200 gr.
Iodure de potassium	30 gr.
Sulfite de soude cristallisé	5 gr.
Acide formique pur	5 cm ³

Puis on étend à 1 litre.

On verse dans une grande ampoule à décantation avec 100 cm³ environ de la liqueur benzénique précédente, on agite longuement, on sépare, après repos, la couche aqueuse et on renouvelle plusieurs fois ce traitement jusqu'à ce que la couche benzénique se montre complètement incolore sous une épaisseur de 5 à 6 cm³.

On décante une dernière fois, on filtre sur un papier très propre, puis on conserve en flacons bien bouchés à l'abri de la lumière.

A la longue, les propriétés de ce réactif se modifient car l'acide formique agit sur l'acide sulfureux. On aère la liqueur avant l'emploi en l'agitant vigoureusement dans un flacon rempli au 1/4.

CHAPITRE III

L'élimination et la localisation du bismuth.

L'étude de la localisation et de l'élimination du bismuth a pris, au cours de ces dernières années, un grand développement, surtout depuis l'emploi des médicaments bismuthiques dont l'efficacité est bien connue comme antisypilitiques.

De multiples travaux ont été consacrés à l'étude de cette question.

Nous allons, dans ce chapitre, donner quelques résultats obtenus par divers auteurs, puis nous noterons l'élimination et la localisation dans une expérience personnelle faite sur un chien.

A. — *Recherches antérieures sur l'élimination.*

En 1924, M. Laporte a effectué des dosages de bismuth dans l'urine, après injections de tartrobismuthate de sodium faites sur lui-même.

Après injection intraveineuse de 1 cm³ d'une solution à 10 % de tartrobismuthate de sodium correspondant à 35 mgr. de Bi, la première urine recueillie une demi-heure après l'injection, renfermait 4 mgr. 82 de

Bi. La durée d'élimination a été de 6 jours; il a été retrouvé dans l'urine environ 18 mgr. de Bi soit la moitié du bismuth injecté.

L'élimination, très forte au début, a diminué ensuite et de plus en plus jusqu'à la fin.

Après injection intramusculaire de 1 cm³ de la même solution, l'élimination a duré 17 jours; il est passé dans l'urine environ 12 mgr., soit le tiers du bismuth injecté. L'élimination, très forte dès le début, a diminué pendant 4 heures, puis s'est maintenue à un taux sensiblement égal pendant 24 heures. Elle a un peu diminué pendant 118 heures, puis s'est montrée de plus en plus faible jusqu'à la fin.

M. Lenormand [23] a étudié l'élimination urinaire du bismuth après une seule injection intramusculaire de suspension huileuse de chlorure et de citrate de bismuth et de quinine.

Voici les résultats qu'il a obtenus :

CHIEN N° 1 (poids 9 kgr. 300): a reçu 1 gr. 16 de chlorure de bismuth et de quinine, soit 217 mgr. de Bi et soit 23 mgr. par kilogramme.

L'élimination, immédiatement forte, a duré 34 jours suivant un rythme décroissant et assez régulier. Les 2^e et 3^e jours après l'injection, l'élimination est de 11 mgr. de Bi par jour, soit 1 mgr. 182 par kilogramme.

En 34 jours, on retrouve 50 % du bismuth introduit dans l'organisme.

CHIEN N° 2 (poids 9 kgr.) : a reçu 1 gr. 20 de chlorure de Bi et de quinine, soit 350 mgr. de Bi et 39 mgr. par kilogramme. Les phénomènes toxiques sont plus intenses que dans le cas précédent, notamment pour la perte de poids ; l'élimination est immédiatement élevée et en 30 jours on retrouve 46 % du bismuth injecté.

CHIEN N° 3 (poids 10 kgr.) : a reçu 1 gr. 40 de citrate double de bismuth et de quinine, soit 219 mgr. de Bi et 22 mgr. par kilogramme.

L'élimination a duré 23 jours, elle a atteint son maximum le 1^{er} jour et on a retrouvé dans l'urine 54 % du métalloïde.

Après un certain nombre d'expériences, Lenormand énonce les conclusions suivantes :

« Injecté par la voie intramusculaire, en suspension dans l'huile, le bismuth se retrouve plus longtemps dans l'urine dans les cas de composés insolubles tels que les chlorures doubles et les carbonates basiques, que dans les cas de sels légèrement solubles dans l'eau comme les citrates doubles.

« L'élimination ne paraît pas être complète et dans l'urine on ne retrouve que 46 à 54 % du bismuth introduit dans l'organisme. »

Parmi les recherches faites après une injection unique d'un produit bismuthique, nous citerons encore les travaux récents de M. Pouzergues [24]. Après injection de doses mortelles d'un produit bismuthique (tartrobismuthate de sodium) en solution dans l'eau

à des cobayes, il constate que l'élimination maxima est atteinte chaque fois dans les 24 heures après l'injection et que le taux de 2 mgr. de Bi par kilogramme d'animal est fort peu dépassé.

Après injection de suspensions bismuthiques, bismuth-élément en suspension dans l'eau glucosée, ayant provoqué aussi la mort des animaux, le maximum d'élimination urinaire n'apparaît qu'au bout d'un temps variable, 2 à 17 jours après l'injection, et est nettement inférieur à 2 mgr.

Les recherches précédemment citées ont été effectuées après une seule injection bismuthique. MM. Paget, Langeron et Devriendt [21] donnent les résultats essentiels de leurs travaux se rapportant aussi bien à une injection unique qu'à des injections répétées. Nous lisons dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie* de juin 1932 :

« 1° Le bismuth apparaît très précocement (dans les 24 heures qui suivent l'injection) dans les urines et les matières fécales.

« 2° La durée d'élimination peut s'échelonner sur une grande période, puisque dans les urines d'un malade ayant reçu 8 cgr. de bismuth métal sous forme d'Olbia, dicamphocarbonate de bismuth, nous avons pu caractériser des traces 23 jours après la dernière injection.

« 3° La rapidité d'élimination nous a semblé plus accusée pour le camphocarbonate que pour les autres sels.

« 4° La sécrétion salivaire est aussi une voie d'élimination du bismuth. Nos recherches furent également positives dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

« 5° Nous avons, en outre, déterminé le degré de perméabilité de la cellule hépatique en dosant le métal dans la bile et les liquides duodénaux. Nos essais furent très concluants.

« Le bismuth est donc retrouvé dans tous les liquides de l'organisme. »

M. Cuny [25] donne un compte rendu très précis des travaux effectués par W.-F. von Cettingen sur l'absorption et l'élimination du bismuth.

Après différentes recherches sur l'absorption, von Cettingen a été conduit à la conclusion suivante :

« Les composés solubles dans l'eau et dans les tissus montrent l'absorption la plus rapide, puis vient celle des produits solubles dans l'eau et insolubles dans les tissus ; en suspension huileuse, les composés solubles dans l'eau sont absorbés à peu près de la même manière, mais toutefois un peu moins rapidement que les composés insolubles ».

Pour l'élimination du bismuth, W. F. von Cettingen a fait des recherches chez l'homme et chez les animaux. Le bismuth a été introduit par injection intramusculaire unique ou répétée de solutions aqueuses, de suspensions huileuses, d'un mélange de produits solubles et insolubles dans l'eau, de suspensions huileuses de composés insolubles et enfin de solution colloïdales.

La conclusion des recherches poursuivies chez

l'homme est la suivante : « Plusieurs facteurs interviennent dans l'élimination du bismuth après injection intramusculaire ; les plus importants sont la solubilité du produit et la nature du véhicule employé pour les émulsions. Dans les cas de composés solubles dans l'eau, l'excrétion est prompte. Elle atteint une intensité maxima et décroît ensuite plutôt rapidement ; elle est plus lente si les mêmes composés sont mis en suspension dans l'huile. En suspension huileuse, les produits insolubles sont éliminés moins rapidement qu'en suspension aqueuse et leur constitution chimique semble influencer sur l'excrétion. C'est avec les solutions colloïdales de bismuth que celle-ci est la plus lente. Ces résultats concordent avec ceux qu'a donné l'étude de l'absorption ».

En ce qui concerne les recherches expérimentales, W. F. von Oettingen arrive à la conclusion suivante : « La plupart des doses administrées, en injection intramusculaire, sont de beaucoup supérieures à celles qu'utilise la thérapeutique. Quoique l'on ait noté, dans quelques expériences, une excrétion du bismuth semblable à celle qui s'observe chez l'homme, les diminutions considérables qu'elle présente peuvent être dues à des lésions rénales ; l'effet toxique sur le rein des composés du bismuth a d'ailleurs été constaté. Il résulte des essais de certains auteurs que le métal des composés solubles dans l'eau est éliminé plus rapidement que celui qu'apportent les émulsions huileuses de produits insolubles. »

Enfin, MM. Vallée et Passage ont étudié l'élimination

urinaire et fécale chez l'homme après une ou plusieurs injections.

Dans un premier cas, ils ont fait une injection intramusculaire d'une solution huileuse de camphocarbonate de bismuthyle à un homme de 23 ans pesant 70 kgr. La solution huileuse employée renfermant 0 gr. 04 de Bi métal par cm^3 , dose injectée.

L'élimination urinaire a présenté un maximum le 3^e jour pour diminuer ensuite.

La quantité de bismuth éliminé au bout de 10 jours par l'urine est de 8 mgr. 8 et par les matières fécales 1 mgr. 69. Au 10^e jour après l'injection, il y a 25 % de bismuth éliminé.

Une dernière expérience a été faite sur une femme de 29 ans qui a reçu 5 injections de 1 cm^3 de la même solution huileuse, soit en tout 200 mgr. de bismuth. Au 7^e jour après la dernière injection soit 33 jours après le début du traitement, la quantité éliminée est de 42 mgr. 317 soit 21,16 %.

L'élimination maxima se produit le 3^e jour pour les 4 premières injections, pour la 5^e c'est le 6^e jour que l'on voit apparaître le maximum et les minima vont toujours en augmentant.

Un troisième sujet reçoit 4 injections de 3 cm^3 d'une suspension huileuse de sous-nitrate de bismuth à 0 gr. 071 de métal par cm^3 . La quantité de Bi métal injecté est de 892 mgr.

Au 7^e jour après la dernière injection, la quantité éliminée est de 114 mgr. 062, soit 12,78 %.

Le maximum de l'élimination se constate le 3^e jour ; il est très important et s'accompagne de diurèse.

Après injection d'une solution aqueuse de tartrobismuthate de sodium, par voie intraveineuse, l'élimination est à peu près complète au bout de 24 heures.

B. — *Recherches antérieures sur la localisation.*

En 1887-1888, MM. Dalché et Villejean étudient l'action du bismuth sur l'organisme ; ils injectent, sous la peau d'animaux divers, une solution à 20 % de nitrate neutre de bismuth stabilisée par la glycérine.

Chez un chien pesant 15 kgr. et ayant reçu 19 gr. 20 d'azotate de bismuth, l'analyse des viscères a révélé la présence du bismuth aux doses suivantes [26 a] :

Foie	2 mgr. en oxyde pour 15 gr.	
Glandes salivaires	6 mgr. 1/3	—
Reins	6 mgr. 1/3	—
Rate	9 mgr. 5	—

Chez un chien d'environ 15 kgr., ayant reçu 4 gr. 50 d'azotate de bismuth, les doses de bismuth retrouvé sont [26 b] :

	Poids de l'organe frais	Bismuth métal
Foie	400 gr.	43 mgr. 2
Reins	110 gr.	25 mgr. 5
Rate	30 gr.	11 mgr. 4
Glandes salivaires	16 gr.	4 mgr. 8
Cerveau	90 gr.	9 mgr. 5

Lemay et Jaloustre ont aussi retrouvé du bismuth dans les cerveaux de deux paralytiques généraux [27].

MM. Fabre et Picon [28] ont étudié la répartition du bismuth dans l'organisme :

- 1° après administration de camphocarbonate de bismuth en solution huileuse ;
- 2° après injection de solutions aqueuses de divers composés bismuthiques.

Un lapin ayant reçu 5 injections intramusculaires de solution huileuse de camphocarbonate de bismuth à 0 gr. 10 de bismuth par injection, ces auteurs ont noté un amaigrissement rapide avant la mort ; à l'autopsie, reins congestionnés ne présentant pas de signes de néphrite.

La quantité de bismuth retrouvé dans les organes a été :

Foie, 5 mgr. 38 ; reins, 2 mgr. 78 ; cœur, 0 mgr. 86 ; poumons, 0 mgr. 19 ; estomac, 0 mgr. 14 ; cerveau, 0 mgr. 09 ; rate, 0 mgr. 06.

Un deuxième lapin a reçu 12 injections intramusculaires de solution huileuse de camphocarbonate de bismuth à 0 gr. 05 par injection de 0 cm³ 5. Mort 22 jours après la première injection ; à l'autopsie reins congestionnés, glandes surrénales nécrosées, glande thyroïde hypertrophiée. Quantité de bismuth retrouvé dans les organes : foie, 4 mgr. 07 ; reins, 0 mgr. 82 ; poumons, 0 mgr. 36 ; cœur, 0 mgr. 13. Le muscle injecté a retenu 112 mgr. 30 de bismuth.

Un chien a reçu 27 injections intramusculaires de solution huileuse de camphocarbonate de bismuth à 0 gr. 05 de bismuth par injection de 0 cm³ 5. A

l'autopsie, ils ont noté l'intestin à pigmentations hémorragiques et les reins congestionnés. Perte de poids. Quantité de bismuth retrouvé dans les organes : foie, 6 mgr. 65 ; reins, 2 mgr. 15 ; poumons, 1 mgr. 44 ; cœur, 0 mgr. 87 ; muscle injecté, 164 mgr. 50.

Après injections intraveineuses, MM. Fabre et Picon ont observé une fixation considérable de métal dans les organes susceptibles de retenir les graisses, en particulier dans les poumons, après injection par la veine de l'oreille.

Ils sont arrivés aux conclusions suivantes :

« Quel que soit le mode d'administration, injection intramusculaire ou injection intraveineuse, le bismuth, introduit dans l'organisme sous forme de solution huileuse de camphocarbonate de bismuth, se fixe en quantité importante dans le foie et dans le rein, ce dernier organe en retenant une quantité d'autant plus grande que la fonction rénale est plus altérée. Le cerveau, même après un traitement prolongé, n'en retient qu'une minime partie. Dans le sang, qui conduit le bismuth aux organes, on en retrouve une notable proportion.

« Les voies d'élimination autres que la voie urinaire, telles que la sécrétion salivaire et aussi les phanères, jouent un rôle remarquable dans l'élimination du bismuth. »

Les résultats obtenus après injections de solutions aqueuses de citrate de bismuth ammonical ou de cacodylate de bismuth sont comparables. Les organes qui retiennent la plus forte proportion de bismuth sont le

foie et le rein. Le citrate de bismuth ammonical s'est révélé le plus toxique et a entraîné la mort des animaux en expérience à des doses beaucoup plus faibles; par suite le rein était beaucoup plus altéré et avait retenu une plus grande quantité de bismuth.

« Lorsque la dose du composé bismuthique est avérée toxique, rapidement le rein a été particulièrement touché et le taux d'urée sanguine augmente, c'est ce que l'on a constaté dans le cas d'injection de citrate de bismuth ammonical. On peut enregistrer alors une augmentation du bismuth retenu dans le poil, les phanères suppléant comme organe d'élimination.

« Le foie retient une proportion de bismuth variant avec la rapidité de l'intoxication. Les chiffres relatifs à des animaux morts rapidement après la dernière injection sont plus élevés.

« Le cerveau retient une quantité de métal plus grande à la suite d'injection intraveineuse en solution huileuse. »

Enfin, le cacodylate de bismuth s'élimine très rapidement et les quantités retrouvées ne sont élevées dans aucun organe.

Pour la localisation du bismuth dans les organes, M. Devriendt [29] donne les chiffres suivants, après injections de camphocarbonate de bismuth :

1^o *Quantité de Bi injecté* : 240 mgr.

Mort 9 heures après la dernière injection.

Muscle injecté (111 gr.)	72 mgr. 9
Rate	0 mgr.
Foie	19 mgr.
Rein	19 mgr. 2

2^o *Quantité de Bi injecté* : 320 mgr.

Mort 27 heures après la dernière injection.

Reins	27 mgr.
Foie	21 mgr.
Rate	11 mgr.
Muscle (72 gr.)	61 mgr.

3^o *Quantité de Bi injecté* : 160 mgr.

Mort 47 heures après la dernière injection.

Muscle (48 gr.)	38 mgr.
Reins	6 mgr. 8
Rate	8 mgr.
Foie	11 mgr.

Cet auteur aboutit aux mêmes conclusions que celles précédemment citées par MM. Fabre et Picon.

De même que pour l'élimination du bismuth, M. Cuny [25] a donné un compte rendu des travaux effectués par W. F. Oettingen sur la distribution du bismuth dans les organes. Après une injection intramusculaire d'une solution aqueuse de citrate de bismuth et de sodium, les organes se sont classés ainsi suivant leur teneur décroissante en métal : surrénales, rate, reins, foie, cœur, cerveau, muscles, poumons. Le tartrate ayant été substitué au citrate, les reins ont pris la première place tandis que les surrénales sont venues se ranger entre la rate et le foie.

Avec une suspension huileuse de tartrate de bismuth et de sodium, on a abouti à ce classement : reins, poumons, cœur, cerveau, foie et muscles. D'autres essais pratiqués avec le tartrate de bismuth et de sodium ont montré une distribution du métal analogue à celle qui suit l'injection du même produit en suspension dans l'eau.

Avec une émulsion huileuse de composés insolubles,

soit un mélange de tartrate de bismuth et de sodium et d'iodobismuthate de quinine, c'est la rate qui a retenu la plus forte dose de bismuth.

Après administration d'iodobismuthate de quinine et de bismuth, la série suivante s'est établie : reins, cœur, poumons et foie.

Dans le cas de solutions huileuses, les résultats obtenus sont les mêmes que ceux établis par MM. Fabre et Picon.

Enfin, nous citerons les deux cas rapportés par M. Vallée dans l'*Echo Médical du Nord*, du 9 septembre 1934 :

1° Une femme de 35 ans, pesant 55 kgr., ayant reçu 0 gr. 680 de bismuth, sous forme de camphrocarbonate de bismuthyle, du 29 mai au 15 juin, la mort est survenue le 18 juin.

Résultats en milligrammes de Bi rapportés à 100 gr. de matière :

Reins, 7 mgr. 5 ; cheveux, 6, 25 ; foie, 1, 18 ; sang, 1, 13 ; capsule surrénale, 0, 7 ; vessie, 0, 03 ; rate, 0, 5 ; poumons, 0, 41 ; estomac, 0, 36 ; muscle, 0, 29 ; intestin, 0, 21 ; cœur, 0, 09 ; cerveau, 0, 065 ; dent, 0 ;

2° Femme de 37 ans, pesant 38 kgr., ayant reçu 0 gr. 800 de Bi sous forme de solution huileuse de camphrocarbonate de bismuthyle, du 10 mai au 2 août, date du décès.

Résultats en mgr. de Bi pour 100 gr. d'organe : foie, 4,4 ; reins, 3,9 ; cheveux, 0,8 ; rate, 0,4 ; poumons, 0,2 ; cœur, 0,08 ; cerveau, 0,03.

Il est donc aujourd'hui bien établi que le bismuth introduit dans l'organisme, sous forme d'injection intramusculaire, s'élimine par toutes les voies d'excrétion, principalement par la voie urinaire. Il apparaît très précocement dans l'urine et les matières fécales.

La courbe d'élimination varie avec le produit injecté, le véhicule utilisé, le nombre d'injections, les animaux en expérience et la durée de l'épreuve.

Après injections répétées d'un produit bismuthique, des quantités considérables de bismuth peuvent s'accumuler dans l'organisme. Les organes qui en retiennent le plus sont les reins et le foie.

Cependant, nous avons jugé utile de reprendre ces expériences avec le médicament choisi pour effectuer nos travaux, soit le bivatol, pour connaître le rythme de l'élimination de ce produit en l'absence de cure et pour bien nous mettre en main la technique choisie.

* * *

Élimination et localisation du bismuth après injection de bivatol à un chien.

I. — Expérience.

Un chien a reçu tous les 2 jours, par voie intramusculaire, une injection de 0 cm³ 5 de bivatol, soit 17 mgr. 5 de bismuth métal à chaque injection. Le dosage du bismuth, dans l'urine, a été fait tous les jours par la méthode de Girard et Fourneau ; dans les matières fécales, tous les 4 jours.

Après 4 injections, le chien ne finit pas sa ration alimentaire, la quantité d'urine émise diminue ; après la 5^e injection, le chien présente des troubles d'intoxication : diarrhée, vomissements, aussi avons-nous cessé le traitement.

Le chien a donc reçu en tout 87 mgr. 5 de Bi métal.

L'expérience a duré 24 jours ; au bout de ce temps le chien a été sacrifié par incision de la veine jugulaire, ce qui a permis d'éliminer tout le sang des organes.

Voici les résultats obtenus :

Poids du chien :

Avant le traitement	7 kgr. 100
Après le traitement.....	7 kgr. 100

II. — Élimination urinaire.

	Jours	Volume en 24 h. en cm ³	Bi dans 50 cm ³ en mgr.	Bi par 24 h. en mgr.
1 ^{re} injection	1	510	0,023	0,483
2 ^e	2	510	0,023	0,483
	3	570	0,122	1,400
3 ^e	4	480	0,203	1,461
	5	430	0,191	1,750
4 ^e	6	350	0,187	1,920
	7	350	0,187	1,920
5 ^e	8	520	0,176	1,832
	9	350	0,336	2,350
	10	140	0,741	2,016
	11	170	0,824	2,802
	12	420	0,387	3,252
	13	510	0,262	2,678
	14	220	0,492	2,166
	15	460	0,288	2,657
	16	270	0,366	1,978
	17	510	0,090	0,924
	18	510	0,057	0,584
	19	710	0,058	0,837
	20	600	0,037	0,453
	21	730	0,025	0,365
	22	820	0,014	0,241
	23	460	0,012	0,119
	24	710	0,010	0,147

Volume total d'urine : 11.310 cm³.

Elimination urinaire totale : 34 mgr. 834, soit 40 % environ du bismuth injecté et cela 15 jours après la dernière injection.

III. — *Élimination par les matières fécales.*

Dosage fait tous les 4 jours.

	Poids de matières sèches	Bi dans 20 gr.	Bi en 4 jours
	en gr.	en mgr.	en mgr.
	55	0,349	0,960
Diarrhée	43	0,572	1,230
	45	0,498	1,120
	51	0,725	1,850
	54	0,652	1,760
	58	0,351	1,020

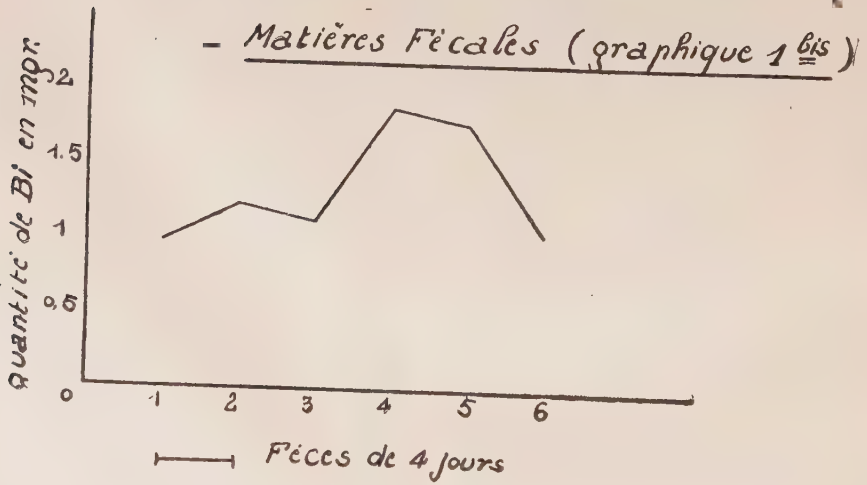
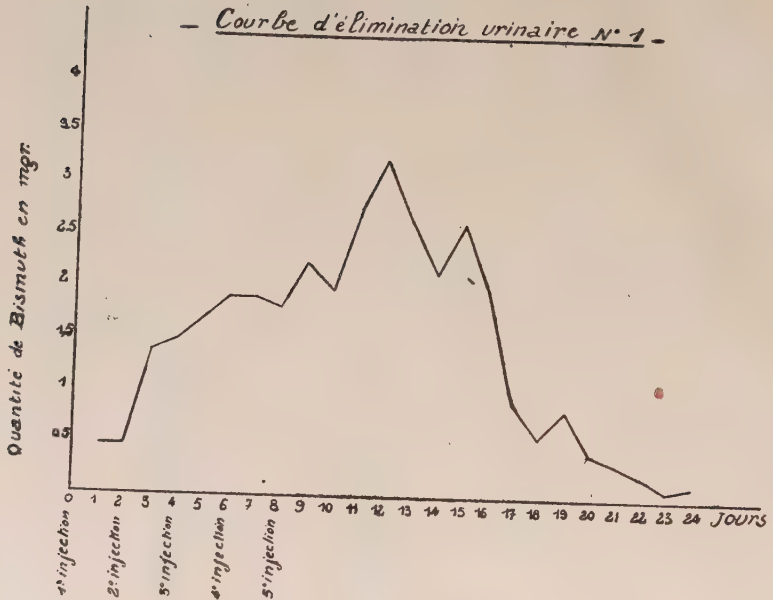
Poids total de matières sèches : 306 gr.

Elimination totale par les matières fécales : 7 mgr. 940, soit 9,07 % du bismuth injecté.

Elimination globale : 34 mgr. 834 + 7 mgr. 940 = 42 mgr. 774, soit 48,8 % du bismuth injecté.

IV. — *Représentation graphique.*

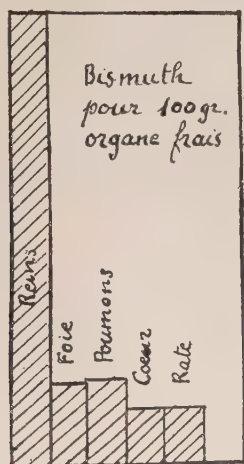
Voir graphiques nos 1 et 1 bis.



V. — Localisation dans les organes.

Notre analyse a porté seulement sur les organes dans lesquels les différents auteurs cités précédemment avaient retrouvé la plus grande quantité de bismuth.

	Poids	Bismuth retrouvé		Bi retrouvé p. 100 mgr. de Bi injecté:
		Total	p. 100 gr. organe	
	gr.	mgr.	mgr.	mgr.
Reins	4½	5,30	12	6,5
Foie	201	4,52	2,24	5,1
Poumons	29	0,62	2,31	0,76
Cœur	45	0,70	1,55	0,80
Rate	16	0,25	1,56	0,28



VI. — Examen des résultats.

1° *Elimination.* — Nous voyons que le bismuth apparaît dans les urines dès le 2^e jour après l'injection. Le maximum est atteint 4 jours après la dernière injection, puis la quantité de bismuth éliminé diminue

constamment pour être de l'ordre du 1/10 de milligramme 15 jours après la dernière injection.

Vers le 11^e jour, l'élimination reste à peu près constante et oscille autour de 2 mgr. Nous verrons dans un autre chapitre l'importance de cette constatation, car c'est à partir de ce moment-là que, dans une série d'expériences, nous avons donné de l'eau de Vittel à l'animal.

Vingt-quatre jours après la première injection, la quantité de Bi éliminé n'atteint que 48,8 % du bismuth injecté, chiffre en rapport avec ceux obtenus par M. Lenormand dans ses diverses expériences.

2° *Localisation.* — Le bismuth se fixe surtout dans 2 organes, le foie et le rein ; notons que le rein, sur lequel l'eau de Vittel a une action marquée, contenait une assez grande quantité de bismuth ; le foie en contenait moins.

CHAPITRE IV

A

Influence de l'eau de Vittel sur la rétention du bismuth dans l'organisme.

Nous venons de voir que le bismuth introduit dans l'organisme sous forme d'injection intramusculaire ne s'élimine pas complètement ; il reste du bismuth résiduel.

Pour doser le bismuth résiduel et étudier l'influence de l'eau de Vittel sur ce bismuth résiduel, nous avons pris 6 cobayes mâles à peu près de même poids et nous les avons divisés en deux lots.

Le 1^{er} lot a absorbé journellement 15 cm³ d'eau de Vittel pendant 30 jours.

Le 2^e lot a absorbé journellement 15 cm³ d'eau de source pendant 30 jours.

Cette eau a été introduite directement dans l'estomac par injections faites environ deux travers de doigt au-dessous du sternum, un peu à gauche.

Les 6 cobayes ont reçu chacun 6 injections de 0 cm³ 25 d'une solution huileuse bismuthique à 40 mgr. de bismuth par centimètre cube, soit 60 mgr.

de bismuth en tout. Ces injections étaient faites en même temps que le traitement à l'eau, avec un intervalle de 3 jours entre chaque piqûre, injections intramusculaires, faites aux pattes de derrière, alternativement droite et gauche.

Tous les cobayes ont été sacrifiés 15 jours après la dernière injection de bismuth, soit 37 jours après le début de l'expérience.

La destruction des matières organiques et le dosage du bismuth résiduel ont été faits par la méthode de M. Wolff et Mlle Glaume.

RÉSULTATS OBTENUS.

Lot n° 1. — Témoins	I	II	III
	—	—	—
	gr.	gr.	gr.
Poids avant traitement	920	930	872
Poids après traitement	867	835	820
Perte de poids	53	95	52
Lecture au colorim. Hellige (1).	67	66	67,5
Bi résiduel (en mgr.)	6,92	7,14	6,88
Bi éliminé (par différ.) (en mgr.)	53,08	52,86	53,12
Bi éliminé % de Bi injecté	88,4 %	88,1 %	88,5 %
Lot n° 2. — Eau de Vittel	IV	V	VI
	—	—	—
	gr.	gr.	gr.
Poids avant traitement	1.035	935	955
Poids après traitement	902	852	865
Perte de poids	133	83	90
Lecture au colorimètre Hellige.	63	68	65
Bi résiduel (en mgr.)	5,86	4,95	5,45
Bi éliminé (par différ.) (en mgr.)	54,14	55,05	54,54
Bi éliminé % Bi injecté	90,2 %	91,7 %	90,9 %

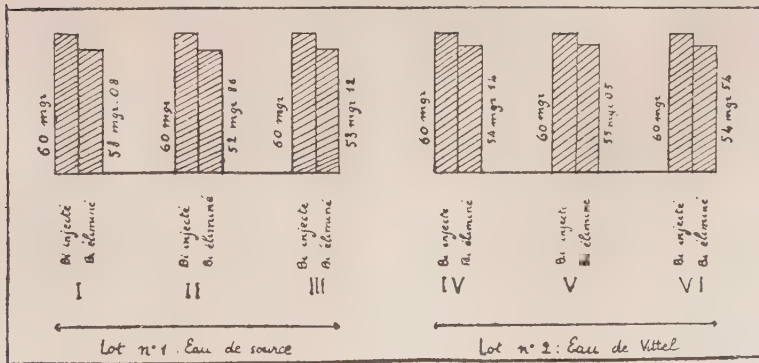
1. Les solutions étant trop concentrées, nous les avons diluées au 1/4 avant de faire les lectures colorimétriques.

EXAMEN DES RÉSULTATS.

Si nous examinons les deux tableaux précédents, nous remarquons que :

- 1° tous les cobayes ont subi un amaigrissement pendant le traitement au bismuth ;
- 2° la quantité de bismuth résiduel, 37 jours après la première injection, est encore notable et atteint 10 à 12 % du bismuth injecté ;
- 2° les cobayes ayant absorbé de l'eau de Vittel ont éliminé plus de bismuth dans le même laps de temps que ceux ayant absorbé de l'eau de source, cet excès en leur faveur se chiffrant par 2 à 3 % du bismuth injecté.

Cette première série d'expériences montre d'une façon indiscutable l'action de l'eau de Vittel source



Hépar sur l'élimination du bismuth ; ce fait, qui est du plus haut intérêt, va situer le champ de nos expériences ; nous allons préciser l'action de l'eau de Vittel dans les chapitres qui vont suivre. Nous étu-

dierons les variations de l'élimination et de la localisation du bismuth sous l'action de l'eau de Vittel source Hépar et nous en tirerons des conclusions thérapeutiques en étudiant son action sur le bismuth résiduel, lorsque la cure est terminée et que le bismuth a rempli son action tréponémicide.

B

**Etude de l'action de l'eau de Vittel Hépar
sur l'élimination et la localisation
du bismuth.**

**I. — *L'élimination et la localisation sous l'influence
de l'eau de Vittel ingérée dès le début
du traitement.***

1^{re} EXPÉRIENCE.

L'expérience a porté sur deux chiens et a duré 16 jours. Chaque animal a reçu tous les 3 jours 10 mgr. de bismuth métal sous forme d'injection intramusculaire de bitavol, soit en tout 50 mgr. de Bi, alternativement dans la patte droite et la patte gauche.

Ils ont reçu par la bouche, au moyen d'une sonde, chaque jour, le premier 50 cm³ d'eau de Vittel Source Hépar, le deuxième un volume égal d'eau de source.

Les dosages de bismuth dans l'urine et les matières

fécales ont été faits par la méthode de M. Wolff et Mlle Glaume, tous les 2 jours, sur la totalité de l'urine ; tous les 4 jours, dans les matières fécales.

	N° 1 (Vittel)	N° 2 (Source)
	kgr.	kgr.
Poids initial des animaux	7,100	5,800
Poids final	7,100	6,360

Le numéro 2 seul a augmenté de poids ; cependant après la 4^e injection, il ne mangeait pas sa ration complète et nous avons noté une légère rétention de l'urine.

1. *Elimination par l'urine.*

	Jours	Chien n° 1 (Vittel)		Chien n° 2 (Source)	
		Volume de 48 h. cm ³	Bi de 48 h. mgr.	Volume de 48 h. cm ³	Bi de 48 h. mgr.
1 ^{re} injection	1				
	2	680	0,780	2.700	0,800
	3				
2 ^e injection	4	1.310	1,56	2.310	1,26
	5				
	6	1.335	1,58	2.250	1,96
3 ^e injection	7				
	8	1.160	2,52	2.220	3,62
	9				
4 ^e injection	10	1.290	3,98	2.290	4,16
	11				
	12	1.540	4,37	810	4,60
5 ^e injection	13				
	14	1.830	5,80	630	4,83
	15				
	16	2.140	4,78	850	3,92

Volume total d'urine :

Chien n° 1	11.285 cm ³
Chien n° 2	14.060 —

Bismuth total éliminé par l'urine :

Chien n° 1	25 mgr. 37
Chien n° 2	25 mgr. 15

soit pour l'un et pour l'autre environ 50 % du bismuth injecté.

2. Elimination par les matières fécales.

Chien n° 1		Chien n° 2	
Poids de matières sèches pendant 4 jours	Bi éliminé en 4 jours	Poids de matières sèches pendant 4 jours	Bi éliminé en 4 jours
gr.	mgr.	gr.	mgr.
64	1,24	56	0,84
72	3,06	63	1,22
68	2,90	55	1,20
59	2,30	58	1,38

Poids total de matières fécales :

Chien n° 1	263 gr.
Chien n° 2	232 gr.

Bismuth éliminé par les matières fécales :

Chien n° 1	9 mgr. 50
Chien n° 2	4 mgr. 64

3. Représentation graphique de l'élimination.

a) Par l'urine (courbe n° 2).

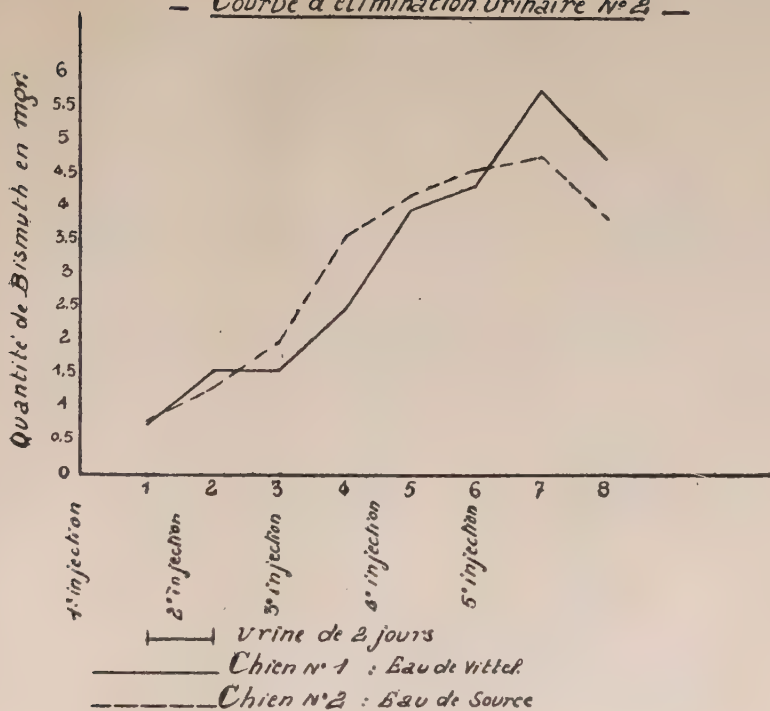
b) Par les matières fécales (courbe n° 2 bis).

4. Localisation dans les organes.

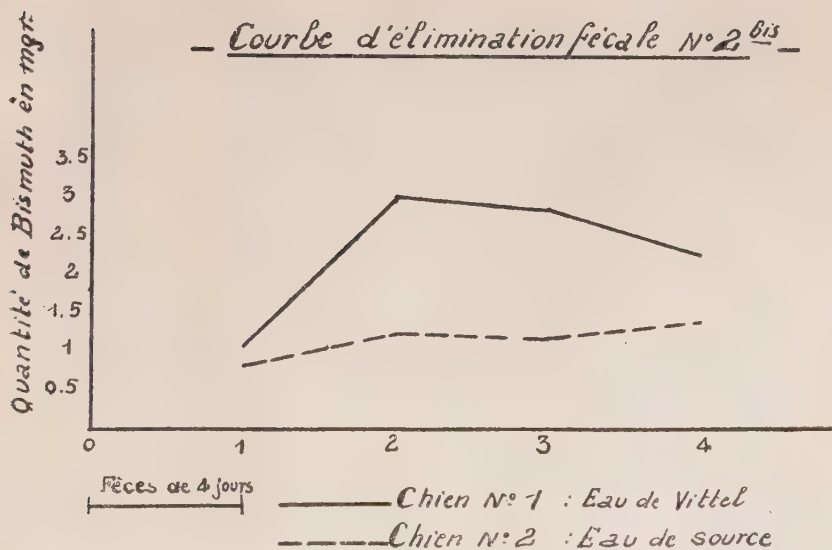
CHIEN N° 1 (Eau de Vittel).

	Poids	Bi retrouvé	Bi p. 100 gr. Organe	Bi retrouvé p. 100 mgr. Bi injecté
	gr.	mgr.	mgr.	mgr.
Reins	39	2,36	6,05	4,72 %
Foie	290	3,82	1,31	7,64 %
Cœur	50	0,40	0,80	0,80 %
Poumons	98	0,41	0,45	0,82 %
Rate	22	0,25	1,13	0,60 %

— Courbe d'élimination urinaire N° 2 —

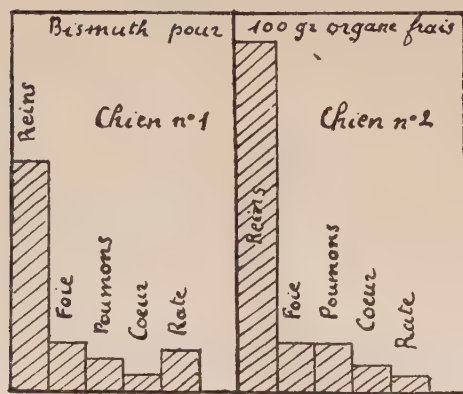


— Courbe d'élimination fécale N° 2^{bis} —



CHIEN N° 2 (Eau de Source).

Reins	38	3,50	9,21	7 %
Foie	205	2,71	1,32	5,42 %
Cœur	46	0,60	1,30	1,20 %
Poumons	65	0,89	0,73	1,78 %
Rate.....	18	0,08	0,44	0,16 %



5. Examen des résultats.

a) Elimination par l'urine : Le maximum de bismuth éliminé a été atteint, pour les 2 chiens, après la cinquième injection, le chien n° 1, faisant la cure de Vittel, présentant un chiffre supérieur.

Le chien n° 2 a émis une plus grande quantité d'urine, mais le volume, important au début, a été en diminuant ; le chien n° 1, au contraire, a fourni un débit qui a été en s'accroissant sous l'influence de l'eau de Vittel.

Le total du bismuth éliminé est sensiblement le même pour les 2 chiens et cela malgré une forte émission d'urine en faveur du chien 2.

Si nous faisons la moyenne du bismuth éliminé rapportée à 50 cm³ d'urine, nous avons :

Chien n° 1	0 mgr. 112
Chien n° 2	0 mgr. 089

Nous notons donc une légère influence de l'eau de Vittel sur la concentration de l'urine en bismuth.

Si nous considérons les courbes d'élimination, nous voyons que celle du n° 2 s'élève plus rapidement au début du traitement.

b) **Elimination par les matières fécales** : Elle est nettement supérieure pour le chien faisant la cure de Vittel et atteint 19 % du bismuth injecté contre 9,28 % pour le chien n° 2.

c) **Localisation dans les organes** : Après la cure de Vittel Hépar, la quantité de bismuth contenue dans le rein est inférieure à celle contenue dans le foie ; c'est le contraire qui se produit chez le chien ayant absorbé de l'eau de source.

L'eau de Vittel Hépar semble donc avoir eu une action bienfaisante sur l'élimination du bismuth retenu par le rein.

2^e EXPÉRIENCE.

L'expérience a porté sur deux chiens et a duré 41 jours. Chaque animal a reçu tous les 3 jours 17 mgr. 5 de Bi métal, sous forme d'injection intramusculaire de bivatol, alternativement à la patte droite et à la patte gauche ; au total 10 injections, soit 175 mgr. de bismuth métal.

Ils ont reçu par la bouche, chaque jour, le premier 50 cm³ d'eau de Vittel, le second un égal volume d'eau de source.

Les dosages de bismuth ont été faits par la même méthode que dans l'expérience précédente, tous les 2 jours avec l'urine, tous les 4 jours avec les matières fécales.

	N ^o 1 (Vittel)	N ^o 2 (Source)
	—	—
	kg.	kg.
Poids initial des animaux	6	5,800
Poids final	9,340	7,900

Les deux chiens ont augmenté de poids ; à leur arrivée de la fourrière, ils présentaient d'ailleurs un état de maigreur accentuée. Proportionnellement, le chien traité à l'eau de Vittel a plus augmenté que l'autre.

1. *Elimination par l'urine.*

	Jours	Chien n ^o 1 (Vittel)		Chien n ^o 2 (Source)	
		Volume de 48 h.	Bi en 48 h.	Volume de 48 h.	Bi en 48 h.
		cm ³	mgr.	cm ³	mgr.
1 ^{re} injection	1				
	2	2.310	1,64	1.550	0,78
	3				
2 ^e injection	4	3.080	1,41	1.830	1,51
	5				
	6	1.660	2,57	1.180	1,60
3 ^e injection	7				
	8	3.500	3,98	1.360	2,92
	9				
4 ^e injection	10	2.840	4,86	1.220	3,73
	11				
	12	2.800	5,62	1.850	4,05
5 ^e injection	13				
	14	1.950	5,33	2.030	4,31
	15				

	Jours	Chien n° 1 (Vittel)		Chien n° 2 (Source)	
		Volume de 48 h.	Bi en 48 h.	Volume de 48 h.	Bi en 48 h.
		cm ³	mgr.	cm ³	mgr.
6 ^e injection	16	1.900	5,94	1.840	4,70
	17				
	18	1.690	6,16	2.010	5,25
7 ^e injection	19				
	20	2.230	5,10	2.170	5,76
	21				
8 ^e injection	22	2.430	4,62	1.950	4,87
	23				
	24	2.310	5,68	1.830	4,65
9 ^e injection	25				
	26	2.050	5,88	2.050	3,97
	27				
10 ^e injection	28	1.000	5,04	2.150	4,92
	29				
	30	2.680	5,58	2.220	4,48
	31				
	32	2.030	6,52	1.650	4,83
	33				
	34	2.250	5,72	1.760	5,35
	35				
	36	2.320	4,16	1.580	4,46
	37				
	38	2.690	3,68	1.710	2,16
	39				
	40	3.140	2,21	1.230	1,12
	41				
	42	1.010	2,15	1.070	1,24

Volume total d'urine :

Chien n° 1	48.670 cm ³
Chien n° 2	36.240 cm ³

Bismuth total éliminé :

Chien n° 1	93 mgr. 85
Chien n° 2	76 mgr. 66

soit pour le chien n° 1 : 53,6 % du bismuth injecté
et pour le chien n° 2 : 43,7 % du bismuth injecté.

2. Elimination par les matières fécales.

Chien n° 1		Chien n° 2	
Poids de matières sèches pendant 4 jours	Bi éliminé en 4 jours	Poids de matières sèches pendant 4 jours	Bi éliminé en 4 jours
—	—	—	—
gr.	mgr.	gr.	mgr.
49	2,54	54	1,24
95	3,16	65	2,13
68	2,96	94	2,22
93	1,66	85	2,48
90	2,98	78	2,86
104	3,20	72	2,05
86	2,36	81	2,94
79	2,25	99	2,78
92	2,18	110	1,60
88	1,80	96	1,85

Poids total de matières fécales :

Chien n° 1	844 gr.
Chien n° 2	834 gr.

Bismuth éliminé :

Chien n° 1	25 mgr. 09, soit 14,3 % du bismuth injecté
Chien n° 2	22 mgr. 15, soit 12,6 % du bismuth injecté

3. Représentation graphique de l'élimination.

a) Par l'urine (courbe n° 3).

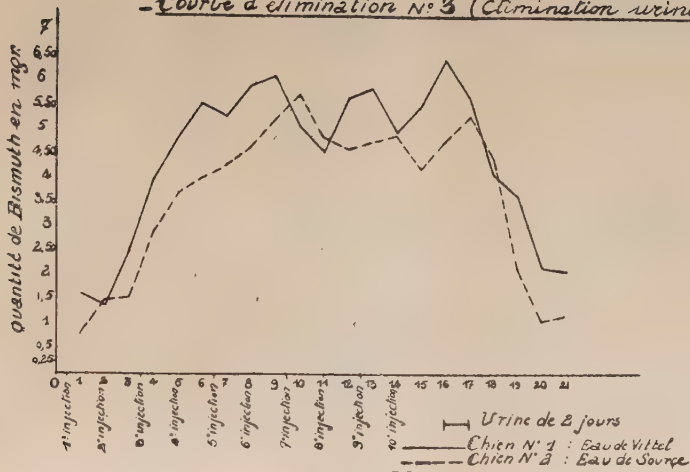
b) Par les matières fécales (courbe n° 3 bis).

4. Localisation dans les organes.

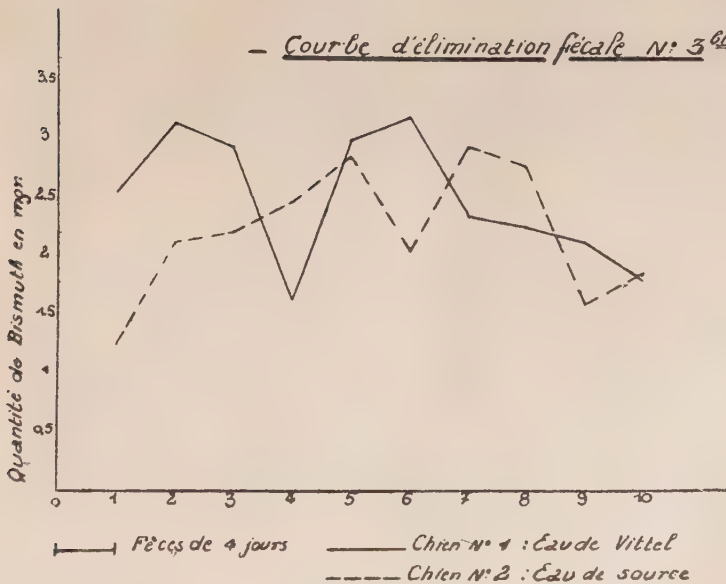
CHIEN N° 1 (Eau de Vittel).

	Poids	Bi retrouvé	Bi p. 100 gr. organe	Bi retrouvé p. 100 mgr. de Bi injecté
	gr.	mgr.	mgr.	—
Reins.....	47	1,66	3,52	0,94 %
Foie.....	223	6,90	3,09	3,94 %
Cœur	50	0,94	1,88	0,53 %
Poumons	64	0,30	0,46	0,17 %
Rate	26	0,30	1,15	0,17 %

— Courbe d'élimination N° 3 (Élimination urinaire) —

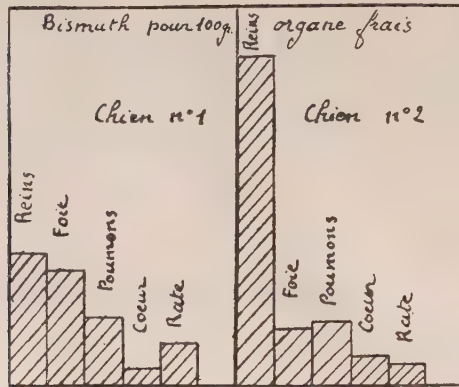


— Courbe d'élimination fécale N° 3 bis —



CHIEN N° 2 (Eau de Source).

	Poids	Bi retrouvé	Bi p. 100 gr. organe	Bi retrouvé p. 100 mgr. de bismuth injecté
	gr.	mgr.	mgr.	
Reins	42	3,69	8,75	2,16 %
Foie.....	255	3,98	1,56	2,27 %
Cœur	52	0,86	1,65	0,49 %
Poumons	53	0,47	0,88	0,26 %
Rate	24	0,15	0,62	0,08 %



5° Examen des résultats.

a) **Elimination par l'urine :** Le chien n° 1 a éliminé une plus grande quantité d'urine que le chien n° 2.

Le maximum de l'élimination du bismuth est atteint par le chien n° 1, 3 jours après la dernière injection ; pour le chien n° 2, 1 jour après la septième injection, avec nouveau maximum un peu plus bas, 4 jours après la dernière injection.

La quantité de bismuth éliminée est supérieure pour le chien ayant fait la cure de Vittel.

Si nous examinons les deux courbes d'élimination,

nous voyons que celle du chien n° 1 se tient presque toujours au-dessus de celle du chien n° 2 ; l'une et l'autre présentent deux clochers, le 9^e jour et le 16^e jour pour le chien n° 1, le 10^e et le 17^e jours pour le chien n° 2.

b) Elimination par les matières fécales : Peu de différence entre les chiffres obtenus pour l'un et l'autre, l'excès est cependant en faveur du chien n° 1.

c) Localisation : Après le traitement à l'eau de Vittel, la quantité de bismuth retenue par le rein est nettement inférieure à celle contenue dans les reins du chien n° 2.

Pour ce dernier, la différence entre la teneur du rein et celle du foie en bismuth est très faible.

Dans ce cas encore, nous noterons donc une action de l'eau de Vittel sur le rein et l'élimination bismuthique urinaire, à laquelle s'ajoute une action diurétique marquée de l'eau de Vittel que nous n'avions pu noter dans la première expérience.

Dans les deux cas précédemment étudiés, l'action de l'eau de Vittel aurait été peut-être plus nette si nous avions donné une dose plus forte ; craignant que les chiens ne supportent pas une grande quantité de liquide, nous avons donné une dose qui était peut-être un peu faible, étant donné la longueur des expériences.

II. — *L'élimination et la localisation sous l'influence de l'eau de Vittel ingérée un certain temps après le début du traitement.*

Dans les diverses expériences faites précédemment, nous constatons que la quantité de bismuth éliminée augmente d'abord, puis reste sensiblement stationnaire ; il se forme alors un palier d'élimination, puis la courbe descend progressivement. Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier l'action de l'eau de Vittel sur l'élimination au moment où celle-ci commence à décroître, et s'il serait possible ainsi de la maintenir à un taux plus élevé.

L'expérience a porté sur deux chiens. Pour essayer d'obtenir plus nettement un palier d'élimination, nous avons fait des piqûres de bivatol dilué, nous les avons faites plus nombreuses et plus rapprochées que dans les expériences précédentes. Le bivatol a été dilué dans de l'huile d'olive stérilisée et nous avons fait, à chaque chien, tous les deux jours, une injection de $0\text{ cm}^3\ 25$ de cette dilution, soit 3 mgr. 5 de Bi métal par injection. La quantité totale de Bi administré a été de 63 mgr. pour chaque chien.

D'autre part, les différences quotidiennes entre l'action de l'eau de Vittel et celle de l'eau de source ayant été peu sensibles dans les expériences précédentes, nous avons porté la quantité d'eau absorbée à 200 cm^3 par jour, donnés en deux fois.

	Chien n° 1 (Vittel)	Chien n° 2 (eau de source)
	kgr.	kgr.
Poids initial	5	4,400
Poids final	5,500	4,500

Les chiens ont peu varié de poids pendant la cure, qui a duré 48 jours.

Le dosage a été fait tous les jours, par la méthode de Girard et Fourneau, mais seulement dans les urines.

1. Elimination par l'urine.

	Jours	Chien n° 1 (Vittel Hépar)		Chien n° 2 (Eau de Source)	
		Volume de	Bi	Volume de	Bi
		24 h.	éliminé	24 h.	éliminé
		cm ³	mgr.	cm ³	mgr.
1 ^{re} injection	1				
2 ^e injection	2	580	0,185	190	0,216
	3				
	4				
3 ^e injection	5	340	0,179	50	0,136
	6	340	0,197	80	0,215
4 ^e injection	7	115	0,288	50	0,295
	8	200	0,421	110	0,665
	9	110	0,433	230	0,426
5 ^e injection	10	120	0,452	400	1,045
	11	70	0,696	530	0,948
6 ^e injection	12	115	1,049	420	0,561
	13	85	0,802	420	0,642
7 ^e injection	14	80	0,665	690	1,001
	15	155	0,861	120	0,385
8 ^e injection	16	360	1,348	370	0,561
	17	690	1,390	330	0,662
9 ^e injection	18	340	1,232	400	0,748
	19	365	1,358	380	0,580
10 ^e injection	20	570	1,140	150	0,396
	21	280	0,841	200	0,365

A partir du 20^e jour le chien n° 1 a reçu, tous les jours, 200 cm³ d'eau de Vittel Hépar, le chien n° 2, 200 cm³ d'eau de source.

	Jours	Chien n° 1 (Vittel Hépar)		Chien n° 2 (Eau de Source)	
		Volume de	Bi	Volume de	Bi
		24 h.	éliminé	24 h.	éliminé
		cm ³	mgr.	cm ³	mgr.
11 ^e injection	21	495	0,925	320	0,796
	22	800	0,425	450	0,892
12 ^e injection	23	630	0,875	450	0,854
	24	610	0,702	380	0,704
13 ^e injection	25	600	0,776	330	0,890
	26	640	0,803	550	0,890
14 ^e injection	27	600	0,854	360	0,765
	28	400	0,936	70	0,384
15 ^e injection	29	660	0,940	220	0,455
	30	590	0,763	140	0,209
16 ^e injection	31	375	0,731	360	0,576
	32	1.350	0,745	270	0,583
17 ^e injection	33	210	0,745	280	0,885
	34	620	0,964	160	0,428
18 ^e injection	35	985	1,092	290	0,259
	36	550	0,837	300	0,288
Après une cure	37	570	0,844	240	0,160
	de 21 jours	38	560	0,765	200
n'ont plus re-	39	460	0,641	250	0,355
	çu d'eau	40	1.100	0,761	180
	41	600	0,648	110	0,247
	42	290	0,404	150	0,176
	43	380	0,478	120	0,094
	44	140	0,220	110	0,128
	45	240	0,319	280	0,130
	46	330	0,372	250	0,115
	47	340	0,372	110	0,108
	48	80	0,144	230	0,096

Volume total d'urine :

Chien n° 1 20.220 cm³

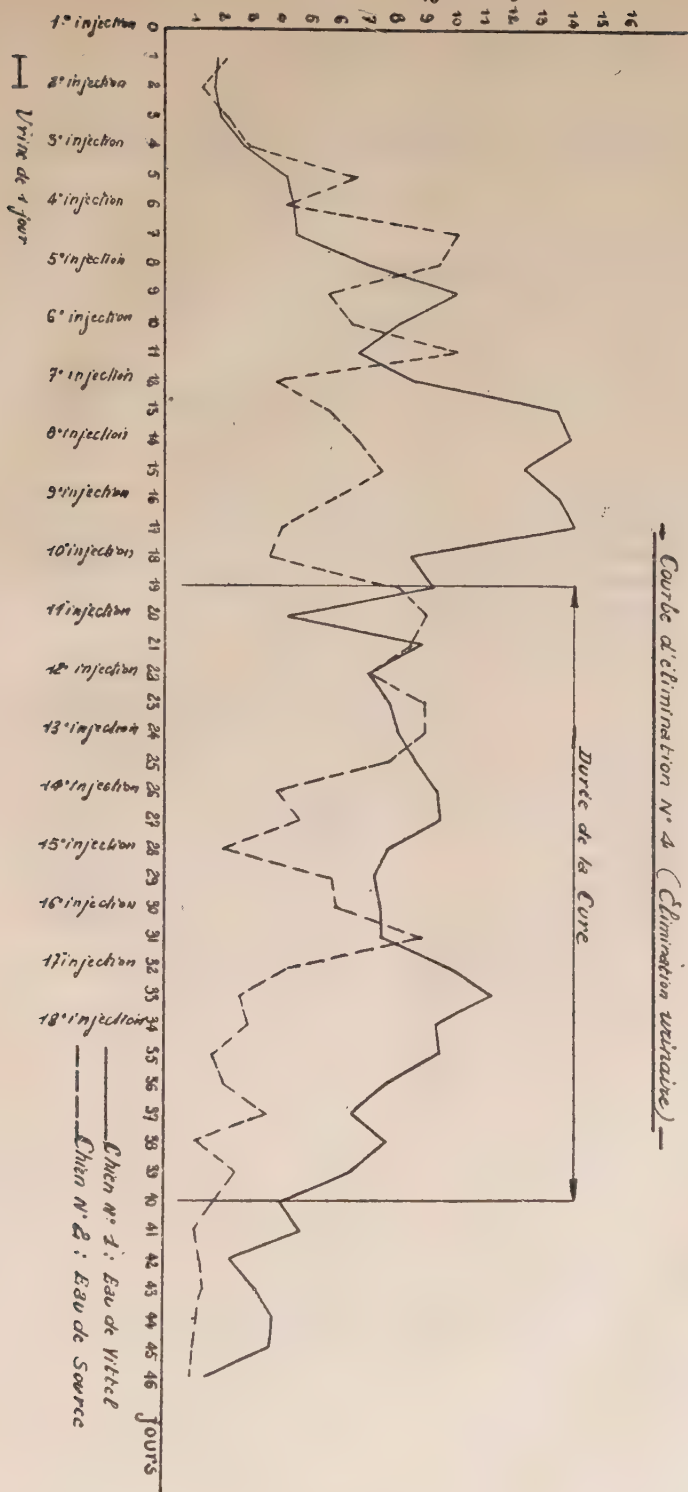
Chien n° 2 12.280 cm³

Bismuth total éliminé :

Chien n° 1 32 mgr. 618 : 51,77 % de Bi injecté

Chien n° 2 21 mgr. 640 : 34,34 % de Bi injecté

Quantité de Bismuth en $\frac{1}{10}$ de mgr



— Courbe d'élimination n° 4 (Élimination véritable) —

2. Représentation graphique de l'élimination urinaire.

Voir courbe n° 4.

3. Localisation dans les organes.

CHIEN N° 1 (Vittel Hépar).

	Poids	Bi retrouvé	Bi p. 100 gr. organe	Bi retrouvé pour 100 mgr. Bi injecté
	gr.	mgr.	mgr.	mgr.
Reins	42	0,816	1,94	1,29 %
Foie	252	0,634	1,04	4,18 %
Cœur	49	0,48	0,97	0,76 %
Poumons	56	0,37	0,66	0,58 %
Rate	18	0,17	1,05	0,26 %

CHIEN N° 2.

	Poids	Bi retrouvé	Bi p. 100 gr. organe	Bi retrouvé p. 100 mgr. Bi injecté
	gr.	mgr.	mgr.	mgr.
Reins	47	3,810	8,10	6,04 %
Foie	235	2,457	1,04	3,90 %
Cœur	46	0,69	1,50	1,09 %
Poumons	50	0,46	0,92	0,73 %
Rate	20	0,20	1	0,31 %



4. *Examen des résultats.*

a) **Elimination urinaire** : Le chien n° 1, traité par l'eau de Vittel, a éliminé beaucoup plus de bismuth que le chien n° 2 ; il est vrai que, dans tout le cours de l'expérience, celui-ci a émis un très faible volume d'urine, ce qui ferait supposer une déficience de la fonction rénale.

Aussitôt l'absorption d'eau de Vittel, le volume d'urine émise a augmenté. Le premier jour de la cure, le taux du bismuth, qui s'était stabilisé autour de 1 mgr., s'abaisse, puis dès le 2^e jour de la cure, il remonte et oscille autour de 8/10 de milligramme sans atteindre le maximum d'avant-cure.

Le chien n° 2 donne une élimination de bismuth moins régulière ; elle augmente d'abord un peu après l'absorption d'eau, puis diminue constamment pendant la cure.

Après la cure, la diurèse diminue, ainsi que l'élimination du bismuth chez les deux chiens.

Dans ce cas, l'élimination du bismuth par la voie rénale est donc favorisée par l'eau de Vittel.

b) **Localisation dans les organes** : On observe, sous l'influence de l'eau de Vittel, une accumulation moins grande de métal dans le rein.

La fixation est sensiblement égale dans le tissu hépatique des deux animaux.

III. — *L'élimination et la localisation du bismuth résiduel sous l'influence de l'eau de Vittel.*

Dans cette troisième série d'expériences, nous avons pensé qu'il serait intéressant de connaître l'action de l'eau minérale sur le bismuth résiduel.

Divers auteurs ont noté, et nous avons constaté nous-même, dans nos expériences, que la quantité de bismuth éliminé était environ égale à 50 % du bismuth injecté et cela malgré la prolongation des expériences. Les 50 % de bismuth non retrouvé constituent ce que l'on appelle le bismuth résiduel.

A un certain moment, la proportion de bismuth retrouvé dans les urines est très faible et le dosage n'est plus précis ; c'est à ce moment-là que nous avons commencé à donner aux animaux de l'eau de Vittel Hépar.

Nous avons pris deux chiens auxquels nous avons fait 10 injections de 7 mgr. de bismuth métal sous forme de bivatol, tous les 2 jours, soit au total 70 mgr. de Bi métal. Nous avons suivi quotidiennement l'élimination.

Le 42^e jour, l'élimination est très faible ; nous avons supposé que, si l'on continuait à faire les dosages, elle finirait par devenir nulle pour les deux chiens ; aussi nous n'avons pas pris de témoins.

Nous leur avons fait absorber une quantité importante d'eau de Vittel Hépar, 200 cm³ le premier jour,

puis 600 cm³ par jour pendant 4 jours ; au bout de ce temps, nous avons sacrifié les deux chiens.

L'analyse a donné :

CHIEN N° 1.

1. Elimination urinaire.

Jours	Volume de 24 h.	Bi en 24 h.	Observations
	cm ³	mgr.	
1			1 ^{re} injection
2	100	0,064	
3	330	0,400	2 ^e injection
4	180	0,836	
5	150	0,945	3 ^e injection
6	450	1,079	
7	290	1,917	4 ^e injecton
8	200	1,917	
9	360	1,040	5 ^e injection
10	870	1,536	
11	1.060	1,448	6 ^e injection
12	920	1,320	
13	1.010	1,632	7 ^e injection
14	870	1,206	
15	700	1,206	8 ^e injection
16	890	0,801	
17	1.550	0,919	9 ^e injection
18	870	0,978	
19	1.230	1,359	10 ^e injection
20	1.000	1,039	
21	930	0,910	
22	910	0,710	
23	970	0,449	
24	750	0,607	
25	1.270	0,576	
26	990	0,387	
27	1.330	0,294	
28	1.000	0,199	
29	930	0,170	
30	990	0,212	
31	1.490	0,205	
32	1.880	0,254	

Jours	Volume de 24 h.	Bi en 24 h.	Observations
—	cm ³	mgr.	—
33	670	0,185	
34	1.370	0,217	
35	670	0,156	
36	680	0,156	
37	730	0,188	
38	1.000	0,140	
39	1.130	0,071	
40	950	0,097	
41	1.380	0,115	
42	1.000	0,168	
43	1.010	0,170	200 cm ³ Vittel Hépar
44	1.190	0,109	600 cm ³ Vittel Hépar
45	1.760	0,252	600 cm ³ Vittel Hépar
46	1.790	0,270	600 cm ³ Vittel Hépar
47	1.860	0,311	600 cm ³ Vittel Hépar
48	1.600	0,298	

Volume total d'urine : 44.960 cm³.

Bismuth total éliminé : 29 mgr. 418, soit 42,02 % du bismuth injecté.

2. *Elimination par les matières fécales.*

Nous avons divisé les matières fécales en trois parties :

1° Pendant le traitement au bismuth : 24 jours ;

2° Entre le traitement au bismuth et la cure de Vittel : 17 jours ;

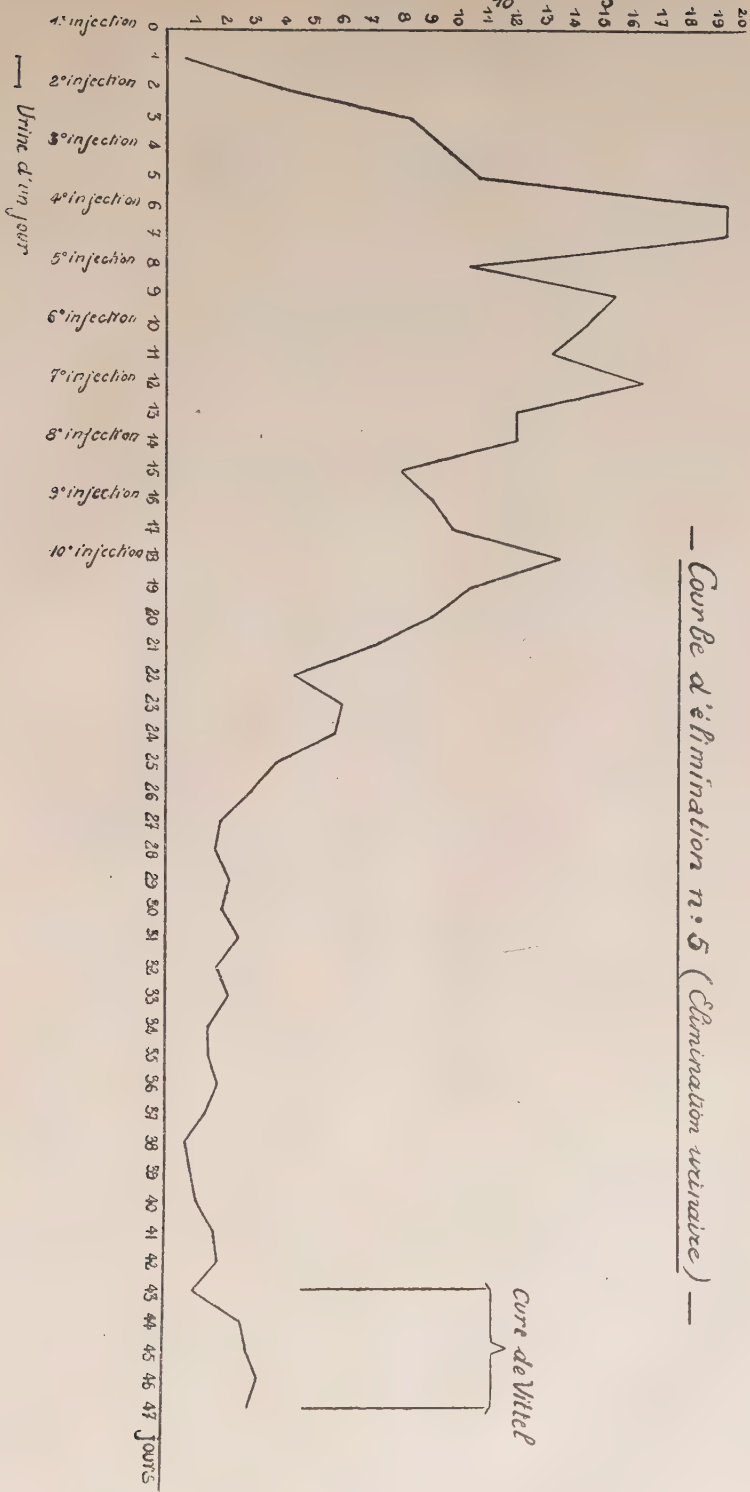
3° Pendant la cure : 6 jours.

Poids des matières sèches	Bi total	Bi pour 20 gr.
—	—	—
gr.	mgr.	mgr.
400	3,800	0,190
210	1,969	0,182
85	1,088	0,256

Poids total : 695 gr.

Bi total éliminé : 6 mgr. 857, soit 9,7 % du bismuth injecté.

Quantite de Bismuth en $\frac{1}{10}$ de mgr

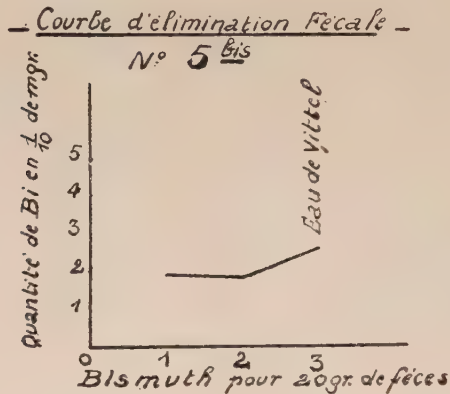


— Courbe d'élimination n° 5 (Élimination urinaire) —

Cure de Vittel

3. Représentation graphique.

Voir courbes n^{os} 5 et 5 bis.



4. Localisation dans les organes.

	Poids	Bi retrouvé	Bi pour 100 gr. organe	Bi retrouvé p. 100 mgr. Bi injecté
	gr.	mgr.	mgr.	mgr.
Reins.....	41	0,421	1,02	0,68 %
Foie	255	4,029	1,58	5,7 %
Cœur	43	0,086	0,20	0,12 %
Poumons	52	0,095	0,18	0,13 %
Rate.....	15	0,073	0,48	0,10 %

5. Examen des résultats.

a) **Elimination par l'urine** : La quantité de bismuth éliminé par l'urine est faible.

Si nous considérons l'élimination après absorption d'eau de Vittel, nous voyons qu'après s'être abaissée au-dessous de 1/10 de milligramme avant la cure, elle remonte jusqu'à 3/10 de milligramme le 4^e jour de la

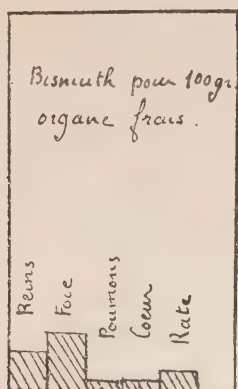
cure. Cette augmentation de bismuth correspond à une émission croissante d'urine.

L'allure générale du graphique est à peu près semblable à ce que nous avons déjà obtenu ; nous avons un premier sommet après la 4^e injection, puis un deuxième, moins élevé, 2 jours après la 6^e injection, et enfin un troisième après la 9^e injection.

b) **Elimination par les matières fécales** : L'élimination totale du bismuth par les matières fécales est de l'ordre de 10 % du bismuth injecté, comme dans les cas précédemment étudiés. Si nous considérons l'élimination par rapport au poids, nous voyons que, rapportée à 20 gr. de matières sèches, l'élimination est supérieure pendant la cure d'eau de Vittel.

L'eau minérale aurait donc une action sur l'élimination intestinale.

c) **Localisation dans les organes** : Le rein a retenu une faible quantité de bismuth, bien inférieure à celle rete-



nue par le tissu hépatique, ce qui est en concordance avec les résultats déjà trouvés.

CHIEN N° 2.

1. *Elimination urinaire.*

Jours	Volume de 24 h. cm ³	Bi en 24 h. mgr.	Observations
			1 ^{re} injection
1	280	0,101	
2	300	0,600	2 ^e injection
3	650	1,033	
4	200	1,248	3 ^e injection
5	410	1,081	
6	320	1,156	4 ^e injection
7	450	1,156	
8	500	1,917	5 ^e injection
9	1.070	1,900	
10	850	1,540	6 ^e injection
11	950	0,761	
12	910	1,856	7 ^e injection
13	1.260	0,941	
14	1.000	0,941	8 ^e injection
15	1.140	0,720	
16	1.360	0,713	9 ^e injection
17	930	0,632	
18	1.490	0,842	10 ^e injection
19	930	0,515	
20	2.050	0,788	
21	840	0,658	
22	1.050	0,540	
23	1.760	0,558	
24	1.930	0,494	
25	1.320	0,596	
26	1.700	0,397	
27	1.000	0,325	
28	1.280	0,283	
29	1.690	0,193	
30	1.570	0,687	
31	680	0,336	
32	1.270	0,372	
33	1.220	0,386	

Jours	Volume de 24 h.	Bi en 24 heures	Observations
	cm ³	mgr.	
34	1.100	0,357	
35	910	0,257	
36	1.420	0,209	
37	1.010	0,179	
38	1.140	0,163	
39	1.220	0,143	
40	1.030	0,182	
41	740	0,205	
42	1.530	0,136	200 cm ³ Vittel Hépar
43	1.970	0,168	600 cm ³ Vittel Hépar
44	1.800	0,226	600 cm ³ Vittel Hépar
45	1.850	0,230	600 cm ³ Vittel Hépar
46	2.050	0,254	600 cm ³ Vittel Hépar
47	1.910	0,332	

Volume total d'urine : 53.620 cm³.

Bismuth total éliminé : 29 mgr. 107, soit 41,58 % du Bi injecté.

2. *Elimination par les matières fécales.*

Mêmes dosages effectués que pour le chien n° 1.

Poids de matières sèches	Bi total	Bi pour 20 gr.
gr.	mgr.	mgr.
610	4,111	0,134
355	2,715	0,152
80	1,136	0,284

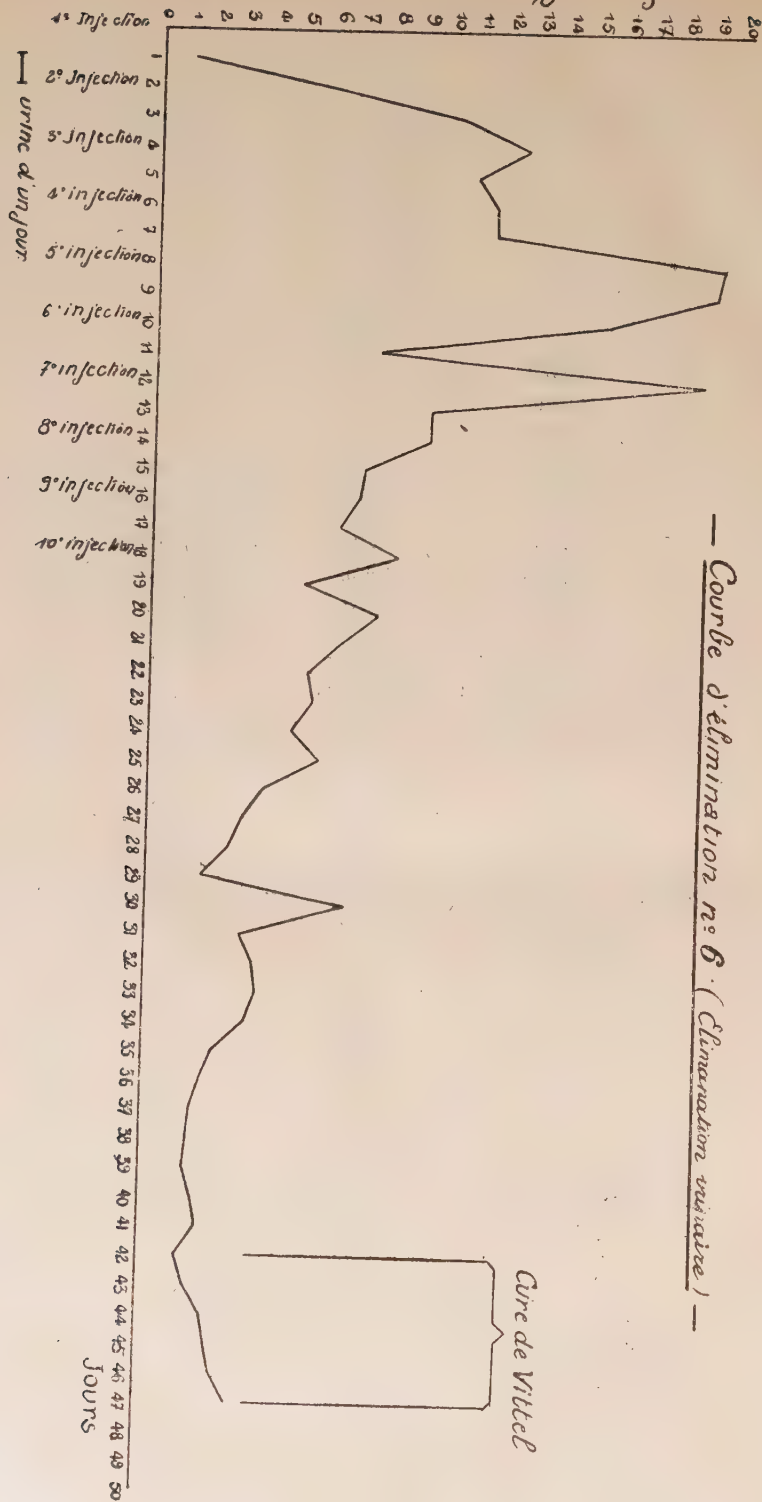
Poids total de matières fécales : 1.045 gr.

Bi total éliminé : 7 mgr. 962, soit 11,3 % du Bi injecté.

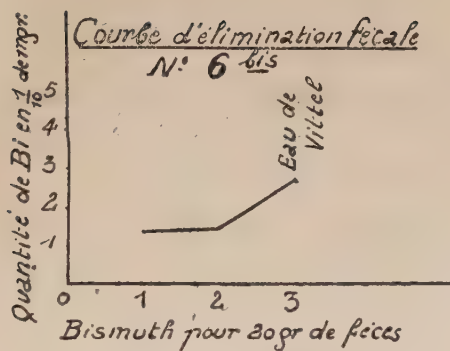
3. *Représentation graphique.*

Voir courbes n^{os} 6 et 6 bis.

quantité de Bismuth en $\frac{1}{10}$ de mgr.

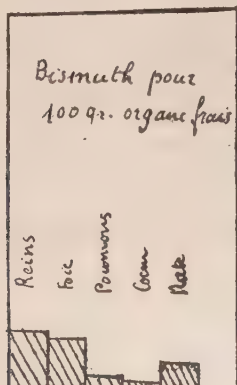


— Courbe d'élimination n° 6. (Élimination variable) —



4. Localisation dans les organes.

	Poids	Bi retrouvé	Bi p. 100 gr. organe	Bi retrouvé pour 100 mgr. Bi injecté
	gr.	mgr.	mgr.	
Reins	49	0,829	1,69	1,18 %
Foie	240	3,203	1,33	4,57 %
Cœur	70	0,085	0,12	0,12 %
Poumons	60	0,190	0,31	0,27 %
Rate	29	0,188	0,64	0,26 %



5. Examens des résultats.

a) **Elimination urinaire** : La quantité de bismuth éliminé est de même ordre que pour le chien n° 1, cela malgré une diurèse plus élevée.

Après absorption d'eau de Vittel, nous avons de même une élévation du taux bismuthique de 1/10 de mgr. à 3/10 de mgr., le 5^e jour de la cure, qui correspond aussi à une émission croissante d'urine.

Les deux graphiques sont à peu près les mêmes ; nous avons un premier sommet 2 jours après la 4^e injection et un deuxième, en clocher, 2 jours après la 6^e injection. La courbe est moins régulière chez le chien n° 2.

b) **Elimination par les matières fécales** : Nous ferons les mêmes remarques que précédemment, en notant un pourcentage par rapport au bismuth injecté, un peu plus élevé.

c) **Localisation dans les organes** : Le rein a retenu une quantité de bismuth supérieure à celle retenue par le rein du chien n° 1 ; cette quantité est cependant bien inférieure à celle retrouvée dans le tissu hépatique, ce qui est en concordance avec les résultats précédemment notés.

Conclusions.

Nous avons étudié dans le premier chapitre, avec la technique de MM. Girard et Fourneau, l'élimination du bismuth chez le chien après injections intramusculaires répétées de bivatol.

On observe dans cette élimination les faits suivants : le bismuth apparaît dès le second jour après l'injection dans l'urine, il passe par un maximum le 4^e jour après la dernière injection, puis l'élimination continue à dose très faible. C'est ce que nous indique le graphique n°1. Le 24^e jour, en faisant le total du bismuth éliminé par l'urine, on retrouve 40% du bismuth injecté, et, par les matières fécales, 10%, soit au total environ 50%. Il reste donc dans l'organisme ce que les médecins appellent le bismuth résiduel, qui s'élimine très lentement.

La fixation du bismuth se fait principalement dans le foie et le rein.

Ces résultats concordent avec les résultats antérieurement acquis, principalement par MM. Paget, Langeron, Devriendt, Vallée et Passage d'une part et MM. Fabre et Picon d'autre part, qui ont expérimenté avec

des solutions huileuses bismuthiques injectées dans le tissu intramusculaire à doses répétées.

II

Nos premières expériences sur l'élimination du bismuth, sous l'influence de l'eau de Vittel, ont porté sur des cobayes. Ces expériences semblent indiquer une action activante de l'eau de Vittel Hépar sur le bismuth résiduel. Les différences observées ne sont pas de très grande amplitude, mais elles sont suffisamment nettes sur six animaux de même taille et de poids sensiblement identique pour nous permettre de conclure au lavage de l'organisme, sans que nous puissions préciser quels sont les organes favorisés.

III

Dans une autre série d'expériences sur les chiens, nous avons étudié d'une façon systématique, en opérant avec des animaux témoins, l'élimination du bismuth par les deux émonctoires principaux, les reins et les fèces, à l'état normal et sous l'influence de la cure de Vittel.

Les animaux étaient très sensiblement de même poids et étaient placés dans des conditions identiques.

L'eau de Vittel a été administrée à différentes époques, pendant le traitement et après le traitement, dans le but d'établir d'une façon précise l'action de la cure sur le bismuth résiduel.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

a) ELIMINATION URINAIRE : Si nous nous rapportons aux graphiques 3, 4, 5 et 6, nous voyons que l'eau de Vittel augmente l'élimination au cours du traitement et qu'il en est de même lorsque le traitement a été terminé, toutes choses égales d'ailleurs (quantité de Bi injecté, quantité d'eau absorbée, durée de l'épreuve). D'autre part, le taux du bismuth résiduel a baissé dans les deux cas sous l'influence de l'eau de Vittel source Hépar.

b) ELIMINATION FÉCALE : En comparant les graphiques, nous observons également les mêmes faits, quoique moins intenses, au point de vue de l'élimination par la voie intestinale :

Augmentation du bismuth éliminé.

Diminution du bismuth résiduel.

Le graphique 2 *bis* nous montre une action nette de l'eau de Vittel sur l'élimination fécale. Dans les autres cas elle est moins nette, mais encore sensible. Il semble qu'il y ait lavage des autres organes mais que l'action élective soit réservée aux reins.

c) LOCALISATION : En comparant la quantité de bismuth dosé dans différents organes, dans des conditions expérimentales identiques, après la cure d'eau de Vittel et sans cure, on observe les faits suivants :

La quantité de bismuth contenue dans le cœur, les poumons et la rate, varie peu.

La quantité de bismuth retrouvée dans le rein est,

en général, plus faible chez les animaux ayant suivi la cure.

Si nous comparons le taux de bismuth retenu par le foie, rapporté à 100 gr. d'organe, nous constatons qu'il varie peu au cours des diverses expériences, sauf dans un cas, où il atteint 3 %; dans tous les autres cas, il oscille de 1,04 à 1,58 % et ne semble pas varier sous l'influence de l'eau de Vittel Hépar.

d) Enfin, nous avons démontré que l'eau de Vittel facilitait l'élimination du bismuth résiduel, comme l'on peut s'en rendre compte en examinant les graphiques 5 et 6.

Vu : le Président de la thèse,
M. SOMMELET.

Vu : le Doyen,
P. GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. DASTUGUE. — Contribution à l'étude pharmacodynamique des eaux minérales. *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, 1933, t. XL, p. 532.
2. DESGREZ et RATHERY. — Contribution à l'étude de la cure de Vittel. *Les Vosges thermales et climatiques*, mars 1931, p. 69.
3. DESGREZ, RATHERY et WOLFF. — Contribution à l'étude de la cure de Vittel. *Annales de l'Institut d'Hydrologie et de Climatologie*, 1933, t. IX, p. 1.
4. VIOLLE. — L'action des cures hydrominérales sulfatées calciques sur les tissus gouteux peut être assimilée à celle d'une cure larvée de goutte. *Les Vosges thermales et climatiques*, 1931, n° 3, p. 73.
5. DESGREZ (Ch.). — De l'influence de certaines eaux minérales sur la localisation et l'élimination de substances toxiques déterminées. Thèse de doctorat en Pharmacie, Paris, 1930.
6. VIOLLE et GIBERTON. — Les eaux minérales. Milieux antitoxiques. Rôle du calcium. *Annales de l'Institut d'Hydrologie et de Climatologie*, 1930, t. VII, p. 80.
7. SAZERAC et LEVADITI. — Etude de l'action thérapeutique du bismuth sur la syphilis. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1922, t. XXXVI, p. 1-13.
8. PICON. — Sur les modes d'administration des sels de bismuth à usage antisypilitique. *Journal Pharmacie et Chimie*, 1928 (8), t. VII, p. 380.

9. VALLÉE et DUJARDIN. — Sur le dosage du bismuth dans les urines et les fèces. *Prot. Médec. Franç.*, 1923.
10. FABRE et PICON. — Contribution à l'étude toxicologique du bismuth. *Journal Pharmacie et Chimie*, 1928 (8), t. VIII, p. 249.
11. CHRISTIANSEN, HEVESY et LOMHOLT. — Recherches par une méthode radio-chimique sur la circulation du bismuth dans l'organisme. *C. R. Ac. Sc.*, 1924, t. CLXXVIII, p. 1324.
12. LABAT et PÉRY. — Contribution à la recherche et au dosage du bismuth en toxicologie. *Bull. Soc. Pharm. de Bordeaux*, 1923, t. IV, p. 232-239.
13. DENIGÈS. — Sur un nouveau procédé pour déceler le bismuth dans l'une quelconque de ses combinaisons. *Bull. Soc. Pharm. de Bordeaux*, 1919, t. I, p. 1.
14. AUBRY (P.). — Recherche du bismuth dans l'urine. *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1922 (7), t. XXV, p. 15-18.
15. LAPORTE. — Nouveau procédé de dosage colorimétrique de faibles quantités de bismuth. *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1923 (7), t. XXVIII, p. 304-305.
16. CUNY et POIROT. — Sur le dosage colorimétrique de petites quantités de bismuth. *Journ. Pharm. et de Chimie*, 1923 (7), t. XXVIII, p. 215.
17. PASSAGE. — Contribution à l'étude de la toxicologie du bismuth. Elimination et localisation chez l'homme. Thèse de Pharmacie, Lille, 1932.
18. SAZERAC et POUZERGUES. — Recherche de petites quantités de bismuth par l'ortho-oxyquinoléine. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CLX, p. 79.
19. DESGREZ (Ch.), GLAUME et WOLFF. — Sur l'incinération des animaux de laboratoire de petite taille en vue du dosage du bismuth. *Bull. Soc. Chimie et Biologie*, 1933, t. IV, p. 1527-1534.
20. GIRARD et FOURNEAU. — Sur une nouvelle méthode de sensibilité extrême pour la recherche, la séparation et le

- dosage du bismuth. *Bull. Société Chimique*, 1925, t. XXXVII, p. 1669-1673.
21. PAGET, LANGERON et DEVRIENDT. — Dosage, localisation et élimination du bismuth dans l'organisme. *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1932 (8), t. XV, p. 600-608.
22. LAPORTE. — Contribution à l'étude de l'élimination urinaire des sels injectables de bismuth. Thèse de Pharmacie, Lyon, 1924.
23. LENORMAND. — Etude de l'élimination des chlorures et des citrates de bismuth et de quinine. *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1930 (8), t. XII, p. 159-168.
24. POUZERGUES. — Recherches expérimentales sur l'élimination urinaire du bismuth après injection de différents types de préparations bismuthiques. Thèse de Médecine, Paris, 1934.
25. CUNY. — L'absorption, la distribution et l'élimination du bismuth d'après W.-F. von Oettingen. *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1932 (8), t. XVI, p. 116-165.
- 26 a. DALCHÉ et VILLEJEAN. — Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. *Arch. génér. de Médecine*, 1887, t. II, p. 129-141.
- 26 b. — Nouvelles recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. *Bull. génér. théor.*, 1888, t. CXV, p. 404-448.
27. LEMAY et JALOUSTRE. — Fixation du bismuth par le cerveau. C. R. Soc. Biologie, 1923, t. LXXXIII, p. 474.
28. FABRE et PICON. — Contribution à l'étude toxicologique du bismuth (suite). *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1928 (8), t. VIII, p. 249-297 ; *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1929 (8), t. IX, p. 97.
29. DEVRIENDT. — Bismuth et ictères bismuthiques. Thèse de Médecine, Nancy, 1932.

